

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ENTRE
MISOPROSTOL Y OXITOCINA EN LA
PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA DURANTE
LA REALIZACIÓN DE CESÁREA EN
GESTANTES DE 34 SEMANAS O MÁS EN EL
HOSPITAL GINECO OBSTETRICO ISIDRO
AYORA 2011 - 2012**

**Md. Gavilanes Sáenz Víctor Patricio
Md. Morales Carrasco María Fernanda
Dr. Velasco Jácome Stiward Mauricio**

**Universidad Central del Ecuador
Facultad de Ciencias Médicas
Postgrado en Ginecología y Obstetricia**

Quito, octubre 19, 2012

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ENTRE
MISOPROSTOL Y OXITOCINA EN LA
PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA DURANTE
LA REALIZACIÓN DE CESÁREA EN
GESTANTES DE 34 SEMANAS O MÁS EN EL
HOSPITAL GINECO OBSTETRICO ISIDRO
AYORA 2011 - 2012**

**Md. Gavilanes Sáenz Víctor Patricio
Md. Morales Carrasco María Fernanda
Dr. Velasco Jácome Stiward Mauricio**

**Tesis de Grado presentado como requisito
parcial para optar el Título de Especialista en
Ginecología y Obstetricia**

Quito, octubre 19, 2012

AUTORIZACIÓN DE AUTORÍA INTELECTUAL

Víctor Patricio Gavilanes Saénz, María Fernanda Morales Carrasco y Stiwad Mauricio Velasco Jácome, en calidad de autores del Trabajo de Investigación o Tesis con el título "Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011-2012" por la presente autorizamos a la Universidad Central del Ecuador, hacer uso de todos los contenidos que nos pertenecen o de parte de los que contienen esta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación.

Los derechos como autores nos corresponden, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a nuestro favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5, 6, 8, 19 y demás pertinentes de la Ley de Propiedad Intelectual y su Reglamento.

Quito, octubre 19, 2012


Md. Víctor Gavilanes S.

C.I. 171784811-1


Md. María Fernanda Morales C.

C.I. 171859562-0


Dr. Stiwad Velasco Jácome
C.I. 100277987-2

APROBACIÓN DEL TRABAJO

“Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012”.

El Tribunal constituido por:

Dr. Hernán Parra, Presidente del Tribunal

Dra. Gladys Sañaicela: Representante por parte de la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia

Dr. Kléber Abad, Representante por parte de la Coordinación del Postgrado de Ginecología y Obstetricia

Luego de receptar la presentación del trabajo de grado previo a la obtención del título de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, presentado por los señores Víctor Gavilanes, María Morales y Stiward Velasco, con el título: “Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 – 2012”.

Se ha emitido el siguiente veredicto:

Quito, octubre 19, 2012

Para constancia de lo actuado

Quito, octubre 19, 2012

Dr. Hernán Parra

Dra. Gladys Sañaicela

Dr. Kléber Abad

AGRADECIMIENTOS

Con mucho amor, a
nuestras familias

Víctor Patricio, María Fernanda, Stiward Mauricio

RECONOCIMIENTO

A Dios, por la dicha de darnos el mejor regalo día a día, la vida.

A la Universidad Central del Ecuador y su Instituto Superior de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas, por permitirnos formarnos como Ginecólogos en ésta institución académica tan prestigiosa, lo cual nos llena de mucho orgullo.

Al Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora, por permitir la realización de este trabajo investigativo y contribuir con nuestra formación profesional.

Al doctor Rolando Montesinos y a todos los Docentes del Postgrado de Ginecología, que supieron impartir sus conocimientos con entereza, paciencia y afecto.

A nuestros guías, doctores Jessica Guarderas, Enrique Terán y Alejandro Mora, por la colaboración, amistad y apoyo incondicional en la realización de esta Tesis.

A nuestras familias, que son el apoyo y motor de nuestras vidas.

A nuestras pacientes, que son la razón de ser y por quienes estamos en este camino.

CONTENIDOS

INDICE DE CONTENIDOS	pp
LISTA DE CUADROS	pág. xi
LISTA DE GRAFICAS	pág. xii
RESUMEN	pág. xiii
ABSTRACT	pág. xiv
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	pág.1
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	pág. 3
2. FARMACOS UTEROTÓNICOS: MISOPROSTOL	
Y OXITOCINA	pág. 3
2.1. Generalidades	pág. 3
2.1.2 Clasificación de los fármacos uterotónicos ...	pág. 3
2.1.3. Misoprostol	pág. 4
2.1.3.1. Introducción	pág. 4
2.1.3.2. Mecanismos de acción	pág. 7
2.1.3.3. Farmacocinética	pág. 8
2.1.3.4. Farmacodinamia	pág. 9
2.1.3.4.1. Vía oral	pág. 9
2.1.3.4.2. Vía vaginal	pág. 11
2.1.3.4.3. Vía sublingual	pág. 13
2.1.3.4.4. Vía rectal	pág. 14

2.1.3.4.5. Vía mucosa bucal	pág. 14
2.1.3. Efectos adversos y contraindicaciones...	pág. 16
2.1.3.6. Vías de administración y presentación.	pág. 17
2.1.3.7. Eficacia del Misoprostol en la	
prevención de la hemorragia en cesárea.....	pág. 18
2.1.3.7.1. Eficacia del Misoprostol sublingual	
En la hemorragia postcesárea	pág. 22
2.1.3.7.3. Eficacia del Misoprostol oral en la	
hemorragia postcesárea	pág. 23
2.1.3.7.4. Eficacia del Misoprostol rectal en la	
hemorragia postcesárea	pág. 24
2.1.4. Oxitocina	pág. 26
2.1.4.1. Introducción	pág. 26
2.1.4.2. Mecanismo de acción	pág. 28
2.1.4.3. Farmacocinética y farmacodinámica	pág. 28
2.1.4.4. Efectos adversos y contraindicaciones	pág. 30
2.1.4.5. Vías de administración	pág. 34
2.1.4.6. Eficacia de la Oxitocina en la prevención de	
De la hemorragia obstétrica.....	pág. 34
2.1.4.6.1. Eficacia de la Oxitocina en la	
Prevención de hemorragia	pág. 35
2.1.4.6.1. Eficacia de la Oxitocina en la	
Prevención postcesárea	pág. 36
 CAPITULO II. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO...	pág. 39
3.1. Introducción	pág. 39

3.1.2. Cambios hemodinámicos en el embarazo	pág. 41
3.1.4. Fisiología de la coagulación	pág. 41
3.1.5. Mecanismo de la coagulación	pág. 43
3.1.6. Cambios en el sistema de coagulación	pág. 46
CAPITULO IV. HEMORRAGIA PARTO POSTCESAREA	pág. 48
4.1.1. Definición	pág. 48
4.1.2. Antecedentes históricos	pág. 49
4.1.3. Epidemiología	pág. 50
4.1.4. Incidencia de la hemorragia postparto	pág. 53
4.1.5. Epidemiología de la hemorragia postcesárea...	pág. 54
4.1.6. Estadística de hemorragia postparto	pág. 55
4.1.7. Factores de riesgo	pág. 56
4.1.8. Prevención de la atonía uterina	pág. 60
4.1.9. Manejo clínico de la atonía uterina	pág. 63
4.2. Manejo clínico de la atonía uterina	pág. 63
4.2.1 Masaje uterino	pág. 63
4.2.2. Administración de uterotónico	pág. 64
4.2.3. Consecuencia de la hemorragia postparto	pág. 67
CAPÍTULO V. CESAREA	pág. 68
5.1. Introducción	pág. 68
5.1.1. Definición de cesárea	pág. 69
5.1.2.Indicaciones para cesárea	pág. 69
5.1.3. Preparación para la operación cesárea	pág. 72
5.1.4. Anestesia regional versus general para cesárea ..	pág. 74
5.1.5. Tiempos operatorios y técnica quirúrgica	pág. 76

5.1.6. Incisiones quirúrgicas abdominales	pág. 77
5.1.7. Histerotomía	pág. 82
5.1.8. Histerorrafia	pág. 84
5.1.9. Peritonización	pág. 85
5.2.0. Cierre del tejido celular subcutáneo	pág. 87
5.2.1. Complicaciones	pág. 89
5.2.2. Valoración objetiva del sangrado durante cesárea.	pág. 90
 CAPITULO VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	 pág. 92
 CAPITULO VII . JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACION ...	 pág. 97
 CAPITULO VIII.	 pág.100
- HIPOTESIS	
- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	pág.100
○ Objetivo general	pág.100
○ Objetivo específicos	pág.100
- VARIABLES, INDICADORES Y ESCALAS	pág.101
○ Matriz de variables	pág.102
○ Operacionalización de variables	pág.102
 CAPITULO IX. DISEÑO,MATERIAL Y MÉTODOS	 pág.103
 CAPITULO X. PLAN DE ANÁLISIS	 pág.110

CAPITULO XI. RESULTADOS	pág.120
CAPITULO XII. DISCUSIÓN	pág.121
CAPITULO XIII. CONCLUSIONES	pág.126
CAPITULO XIV. RECOMENDACIONES	pág.128
BIBLIOGRAFÍA	pág.129
ANEXO	pág.143
A. CONSENTIMIENTO	pág.144
B. FICHA DE RECOLECCIÓN	pág.146
C. CURRICULUM VITAE AUTORES	pág.148

LISTA DE CUADROS

CUADROS	pp
1. Cambios hemostáticos en el embarazo	pág. 41
2. Estimación de pérdida hemática en el parto	pág. 49
3. Etiología de la hemorragia postparto	pág. 52
4. Factores de riesgo de hemorragia posparto	pág. 57
5. Distribución de las mujeres por edad y grupo de tratamiento	pág.113
6. Distribución de las mujeres por grupo de tratamiento y número de gestas	pág.114
7. Distribución de las mujeres por tiempo en labor de parto y grupo de tratamiento	pág.115
8. Distribución de efectos adversos capturados en el estudio por grupo de tratamiento	pág.120

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICOS	pp
1. Aprobación del misoprostol a nivel mundial	pág. 6
2. Estructura química del misoprostol	pág. 9
3. Concentraciones plasmáticas del misoprostol	pág. 16
4. Mecanismo de acción de la oxitocina en las células .	pág. 29
5. Esquema del mecanismo de coagulación	pág. 29
6. Esquema simplificado de la coagulación	pág. 45
7. Adhesión de las plaquetas entre si y al endotelio en el sitio de lesión para formar el tapón.....	pág. 62
8. Técnica de masaje uterino bimanual en atonía uterina	pág. 64
9. Distribución de las mujeres estudiadas por edad	pág.112
10.Distribución de la duración de las cesáreas por grupo de tratamiento	pág.116

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

PROGRAMA DE POSTGRADO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Título: *“Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012”.*

Autores: Patricio Gavilanes, María Fernanda Morales, Steward Velasco

Tutor: Alejandro Mora

Octubre, 2012

RESUMEN

Contexto: El parto por cesárea se acompaña por una sustancial pérdida de sangre. No existen criterios uniformes de cuál es el mejor uterotónico en cesárea. Recientemente el misoprostol ha mostrado ser eficaz en reducir la pérdida sanguínea durante la tercera etapa del parto.

Objetivo: Determinar la eficacia de misoprostol en comparación con oxitocina para prevenir hemorragia en gestantes de 34 semanas o más, sometidas a cesárea.

Diseño: Estudio clínico, concurrente, controlado, aleatorio.

Lugar y sujetos: Fueron incluidas 100 mujeres que cursaban con una gestación ≥ 34 semanas y que fueron sometidas a cesárea bajo anestesia regional, en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de la Ciudad de Quito. Ellas fueron randomizadas para recibir misoprostol 400 μg sublingual u oxitocina 10 UI en infusión intravenosa.

Mediciones principales: Se determinó el volumen de pérdida sanguínea durante la cesárea, necesidad de oxitócico adicional, factores que pueden alterar la efectividad del fármaco y efectos adversos relacionados con el medicamento.

Resultados: La media de sangrado en el grupo misoprostol fue de 837 \pm 287 mL, ligeramente mayor que en el grupo oxitocina con 829 \pm 417 mL, sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0,897$). Además, el número de mujeres con hemorragia severa es ligeramente mayor en el grupo de oxitocina ($p>0,05$). El uso de uterotónico adicional fue necesario en el 24% y 20% después del uso de oxitocina y misoprostol

respectivamente ($p>0,05$). El escalofrío se presentó en el 66% de las pacientes de misoprostol ($p<0,0001$).

Conclusión: El misoprostol 400 µg sublingual es una alternativa a la oxitocina para prevenir la hemorragia en pacientes sometidas a cesárea con 34 semanas o más de embarazo, al ser seguro y efectivo.

Palabras Clave

Misoprostol, Oxitocina, Hemorragia obstétrica, Cesárea.

ABSTRACT

Context: Cesarean delivery is accompanied by a substantial loss of blood. There are no uniform criteria for what is best in cesarean uterotonic. Misoprostol has recently shown to be effective in reducing blood loss during the third stage of labor.

Objective: To determine the efficacy of misoprostol compared with oxytocin to prevent haemorrhage in pregnancies of 34 weeks or more, who underwent a cesarean section.

Design: Clinical study, concurrent, controlled, randomized.

Place and subjects: 100 women were included with a ≥ 34 weeks gestation that underwent cesarean section under regional anesthesia in Obstetric and Gynecology Isidro Ayora Hospital of Quito. They were randomized to receive 400 μg sublingual misoprostol or oxytocin 10 IU intravenous infusion.

Measurements: Blood loss was determined during caesarean section, need for additional oxytocic, factors that can alter the effectiveness of the drug and adverse effects associated with the drug.

Results: The mean bleeding in the misoprostol group was 837 ± 287 mL, slightly higher than in the oxytocin group with 829 ± 417 mL, but was not statistically significant ($p = 0.897$). The number of women with severe bleeding is slightly higher in the oxytocin group ($p > 0.05$). The use of additional uterotonic was necessary in 24% and 20% after the use of oxytocin and misoprostol respectively ($p > 0.05$). Shivering was presented in 66% of patients in misoprostol ($p < 0.0001$).

Conclusion: Misoprostol 400 μg sublingual is an alternative to oxytocin to prevent bleeding in patients undergoing cesarean section at 34 weeks or more of pregnancy, to be safe and effective.

Keywords:

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La mortalidad materna mundial alcanza los 530000 casos anuales, de los cuales 140000 a 166000 se relacionan con hemorragia obstétrica, a su vez el 75 al 90 % de estos casos se deben a atonías uterinas. Con este antecedente, la hemorragia postparto (HPP) sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial (Martínez 2010).

En el parto por vía vaginal se acepta una pérdida promedio de hasta 500 mL, por cesárea de 1000 mL y en una histerectomía de emergencia de 3500 mL. Se define como HPP a la pérdida de una cantidad de sangre mayor a la indicada, a una caída del 10% del hematocrito o a la necesidad de transfusión sanguínea después del parto o cesárea. Según datos de estudios epidemiológicos esto ocurre en aproximadamente el 4% de partos vaginales y el 6% de los partos por cesárea (Vimala 2006).

Se ha demostrado fehacientemente que el manejo activo del alumbramiento se asocia con menos pérdida de sangre. La utilidad de los oxitócicos habituales en el tercer periodo del parto vaginal ha sido

bien establecido y aunque existen pocas pruebas directas, parece razonable suponer que estos beneficios se pudieran aplicar también al parto por cesárea (Anorlu 2008). La oxitocina sigue siendo el agente de primera línea, pero en situaciones donde hay una respuesta inadecuada por desensibilización de sus receptores, los agentes de segunda línea como los alcaloides del ergot y las prostaglandinas pueden ser necesarios (Dyer 2010). La propuesta de usar el misoprostol, como alternativa a la oxitocina, se basa en que estimula una fuerte y rápida contracción uterina, además, tiene un excelente perfil de seguridad, es estable en climas cálidos y es de bajo costo (Faúndes 2007).

Tradicionalmente, las preparaciones de cornezuelo de centeno y oxitocina se han usado como agentes uterotónicos para la profilaxis de la HPP, principalmente como parte del manejo activo del alumbramiento. Estos agentes, aunque son efectivos para reducir la pérdida de sangre, tienen la desventaja de que requieren jeringas y personal capacitado para su administración (Gülmezoglu 2007).

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2. FARMACOS UTEROTÓNICOS: MISOPROSTOL Y OXITOCINA

2.1. Generalidades

Los uterotónicos se introdujeron originalmente para el tratamiento de la hemorragia postparto (HPP). En la actualidad la administración profiláctica de rutina de un agente oxitócico forma parte del manejo activo del alumbramiento. Sus mecanismos para prevenir la HPP son diferentes, así como su efectividad y efectos colaterales (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2007).

2.1.2. Clasificación de los fármacos uterotónicos

Se conocen actualmente varias sustancias que provocan contractilidad del útero; las primeras conocidas y usadas fueron la oxitocina y los alcaloides del cornezuelo de centeno, más tarde, soluciones salinas hipertónicas, quinina, esparteína, histamina, tiramina y por último las prostaglandinas. No todas alcanzaron éxito en el uso clínico, varias como la quinina o esparteína tienen acciones irregulares y efectos colaterales que las fueron inutilizando (Samaniego 1999). En 1582 se describió por

primera vez que las espinas de secale cornutum provocaban una reacción contráctil durante el parto, sin embargo, el uso de este se asociaba frecuentemente con muerte materna y fetal, por esta razón se interrumpió su uso durante el parto. En 1932, Dudley y Moir pudieron aislar el uterotónico específico ergometrina, con propiedades menos vasoespásticas. La metilergometrina y la ergometrina reducen la pérdida sanguínea postparto mediante una reacción uterina llamada tetánica, pero los efectos secundarios limitan su uso (den Hertog 2001).

Actualmente se cuenta con una variedad de sustancias que colaboran con la contractilidad uterina, cada una de estas sustancias ha mostrado poseer eficacia clínica en la prevención de la hemorragia postparto, entre estas podemos mencionar (Canchila 2009):

- 1) Oxitócicos y análogos (oxitocina, carbetocin)
- 2) Derivados del ergot (metilergonovina, ergometrina)
- 3) Oxitócico-ergóticos (sintometryne) y
- 4) Prostaglandinas (misoprostol).

2.1.3. Misoprostol

2.1.3.1. Introducción

Las prostaglandinas se pueden encontrar en casi todas las células del organismo, teniendo como precursor el ácido araquidónico (Faúndes 2007). Se han agrupado en cuatro grupos principales las 14 prostaglandinas aisladas: A, B, E y F, de acuerdo con los sustituyentes ceto o hidroxilo en el anillo y la posible existencia de otros grupos

alcohólicos y dobles ligaduras en la molécula; el número de dobles ligaduras está indicado por un subíndice colocado delante del grupo de prostaglandina (Rodríguez 1981).

Las prostaglandinas pertenecientes a los grupos E y F son los compuestos químicos orgánicos de mayor relevancia en la gestación, parto y puerperio. Al contrario de lo que ocurre con la oxitocina, cuyos receptores miométriales requieren fenómenos de inducción que sólo ocurren tardíamente en la gestación, los receptores de las prostaglandinas están presentes en todo tejido miometrial tanto fuera de la gestación como en cualquier momento cronológico de la misma, siendo esta circunstancia la que permite su uso a lo largo de todo el embarazo y fuera de él (Goldberg 2001). Por lo tanto se ha convertido en una importante droga en la práctica obstétrica y ginecológica, por sus acciones uterotónicas y de maduración cervical (Choksuchat 2010; Dyer 2010).

El misoprostol es una prostaglandina E₁ análoga que ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para ser tomada por vía oral para la prevención y tratamiento del cáncer gástrico y úlceras asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (Choksuchat 2010). Este medicamento también es utilizado para tratar e incluso prevenir la hemorragia posparto. El etiquetado de los productos actuales incluye una advertencia de que el misoprostol está contraindicado durante el embarazo debido a sus propiedades abortivas. Sin embargo la FDA

reconoce que en ciertas circunstancias, el uso de los productos en forma adecuada y racional en la práctica médica es aceptado (Gráfico 1) (Allen 2009).

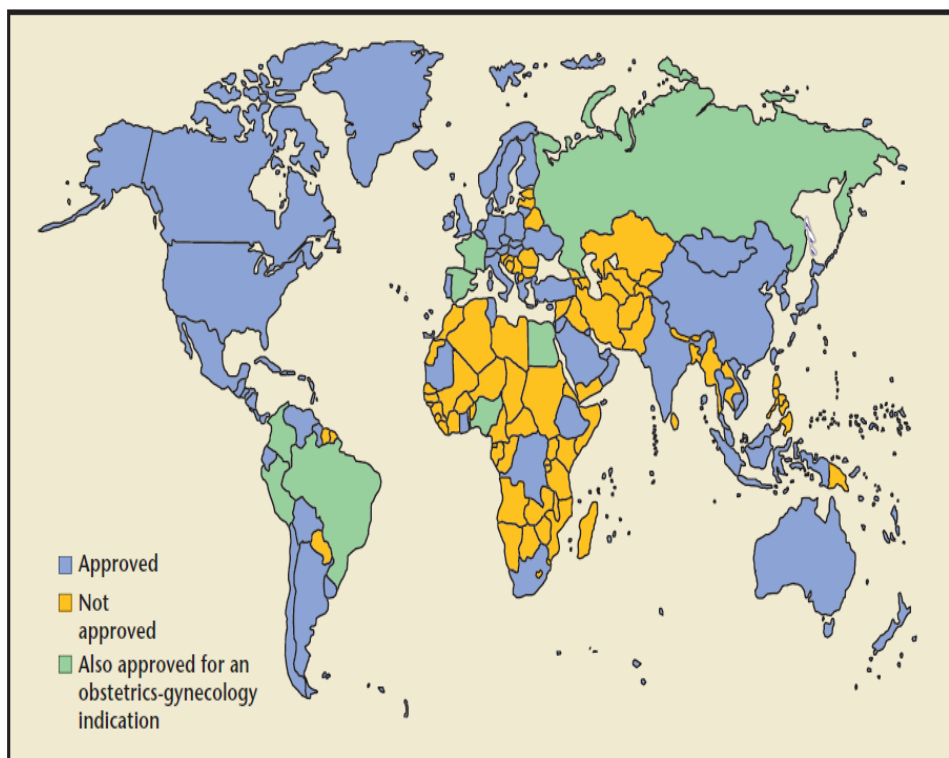


Gráfico 1. Aprobación del Misoprostol a nivel mundial

Fuente: Allen R, O'Brien B. Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. Rev Obstet Gynecol. 2009; 2(3):159-68

El misoprostol se empleó por primera vez para la inducción del parto en el tercer trimestre de la gestación en casos de fetos muertos (Fiala 2005). Con posterioridad, diversos estudios publicados han señalado que el misoprostol es un agente eficaz para la maduración cervical en la inducción del parto en gestantes a término y hemorragia post parto (Faúndes 2007). Desde la primera investigación en 1992, se han publicado múltiples ensayos clínicos que en la actualidad incluyen a más

de 7500 gestantes que señalan la eficacia y seguridad del misoprostol. El que se hayan publicado más de un centenar de ensayos clínicos en esta última década, donde se utiliza el misoprostol como agente inductor de parto a término, pone de manifiesto el interés que este tema ha suscitado en estos últimos años.

El misoprostol está indicado como parte del manejo activo del alumbramiento para la prevención de la hemorragia postparto. El manejo activo del tercer período consiste en la administración de un uterotónico inmediatamente después del parto para disminuir la incidencia de: hemorragia postparto, alumbramiento prolongado, necesidad de transfusión sanguínea y anemia materna (Elati 2009).

2.1.3.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de misoprostol se basa en que, al igual que otras prostaglandinas produce maduración cervical, dilatación y reblandecimiento del cuello uterino disminuyendo la cantidad de fibras de colágeno y permitiendo que se intercale entre ellas una mayor cantidad de agua (Aronsson 2007).

Por otro lado, y de forma consecutiva, el misoprostol aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones del músculo liso uterino de forma que las fibras se orientan en el sentido de la tensión ejercida sobre ellas, facilitando así la expulsión del contenido uterino. Estas propiedades del misoprostol permiten su utilización en la maduración cervical, en la

inducción del parto, en la prevención o tratamiento de la hemorragia posparto (Tang 2009).

En el músculo uterino actúa mediante receptores EP2 – EP3 inhibiendo el secuestro de calcio por la ATPasa dependiente del calcio en el retículo endoplásmico y de esta forma aumentando la concentración de calcio citosólico; un proceso que lleva a la activación de la linasa de cadena ligera de la miosina, a la fosforilación de la miosina y a la interacción de la miosina y la actina. (Fiala 2005).

2.1.3.3. Farmacocinética

Las prostaglandinas (PG) provienen de ácidos grasos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos, los cuales están formados por dos cadenas y un anillo de cinco carbonos. Las diferentes prostaglandinas se diferencian solamente por pequeños cambios en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas. La designación de PGE₁, PGE₂ y PGE₃, se refiere únicamente a la presencia de mayor o menor número de enlaces dobles en la cadena lateral alifática.

El misoprostol está constituido por partes equivalentes de dos isómeros en equilibrio (Gráfico 2). Difiere estructuralmente de la prostaglandina E₁ natural por la presencia del grupo éster metílico en el carbono 1, un grupo metilo en el C6 y un grupo hidroxilo en el C16 en lugar de en C15 (Choksuchat 2010). Teniendo en cuenta que la mayor parte de la degradación de las prostaglandinas se produce por la 15 hidroxilprostaglandina deshidrogenada, que actúa sobre el grupo

hidroxilo, los procesos de metilación de las prostaglandinas permiten bloquear la acción de esta enzima y obtener compuestos estables y más duraderos (Devost 2008).

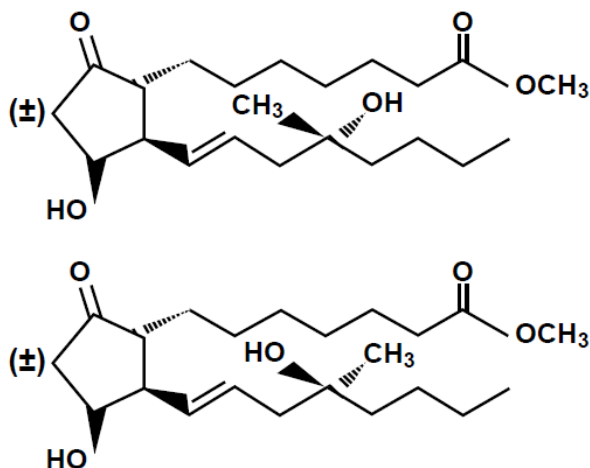


Gráfico 2. Estructura química del Misoprostol

Fuente: Faúndes A. Uso de misoprostol en Obstetricia y Ginecología; Segunda Edición. República Dominicana: FLASOG; 2007.

Las prostaglandinas sintéticas son más potentes que las de síntesis biológica natural, tienen menos efectos adversos, la duración de la acción terapéutica es mayor y resisten de mejor manera el metabolismo de primer paso (Choksuchat 2010).

2.1.3.4. Farmacodinamia

2.1.3.4.1. Vía Oral

El misoprostol al ser administrado oralmente, es rápida y extensamente absorbido (88%). Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa y cantidad de la absorción. Por la vía oral, la concentración plasmática de misoprostol se eleva rápidamente, llegando al máximo entre los 12.5 a 60

minutos después de la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos. Consecuentemente, el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 8 minutos y alcanza su máximo cerca de los 26 minutos. Un estudio encontró contractilidad uterina solamente en cerca del 40% de las mujeres, durante un período de observación de cuatro horas.

Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos de la droga, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 ó 3 horas, cuando se administra por la vía oral. La droga es sometida a un extenso metabolismo durante la primera circulación, para formar su principal metabolito activo, el ácido misoprostólico, el mismo que posteriormente es metabolizado en los tejidos corporales. La vida media de eliminación del ácido misoprostólico es de 20 a 40 minutos, pero puede llegar hasta los 80 minutos en personas con disfunción renal. La excreción se hace principalmente a través de sus metabolitos. Aproximadamente 15% de la dosis es excretada por las heces, y el otro 74% eliminado por la orina, en un lapso de 7 días. Para lograr un mayor efecto y aceptación, se ha utilizado la disolución del misoprostol en soluciones acuosas. La distribución del misoprostol aún no ha sido por completo definida y tampoco se sabe si este agente pasa a través de la placenta. Se sabe, sin embargo, que pasa a la leche materna en concentraciones muchísimo más bajas que en la sangre, y que baja a niveles en el límite de detección 5 horas después de la administración oral. Por eso mismo se recomienda postergar la lactancia por un período mínimo de 6 horas, cuando se administra en la prevención de la hemorragia postparto. El perfil

farmacocinético no es diferente entre las mujeres embarazadas y no embarazadas (Faúndes 2007; Fiala 2005).

Es importante enfatizar que el conocimiento de la farmacocinética de este producto, por vía oral, está basado solamente en la administración de altas dosis (400 µg), ya que hasta ahora nadie ha logrado éxito en medir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos del misoprostol después de utilizarse dosis bajas, como las que se recomiendan para la inducción del parto con feto vivo (Faúndes 2007).

2.1.3.4.2. Vía vaginal

La biodisponibilidad del misoprostol por la vía vaginal es tres veces mayor que por la vía oral. Después de la administración vaginal la concentración plasmática de misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo 240 minutos después de la administración. Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de su administración. Además, cuando se añade agua a la tableta de misoprostol administrado por la vía vaginal, los niveles séricos permanecen más elevados, hasta seis horas después de la administración, lo que sugiere que la absorción aumenta en esta situación, pero no está aún claro si esto tiene alguna implicación clínica significativa. Esta última observación concuerda los relatos de que las píldoras no se disuelven en todas las mujeres que reciben misoprostol por vía vaginal. Como las píldoras de misoprostol se deben disolver en el pH

ácido del estómago, la solubilidad de la droga administrada vaginalmente debería ser mejor investigada. Sin embargo, un estudio que simuló este ambiente, humedeciendo el comprimido con soluciones ácidas antes de ser utilizadas por vía vaginal, no encontró diferencias en su efecto clínico. De todas maneras, probablemente este es un detalle que hay que considerar solamente cuando se utilicen por vía vaginal productos comerciales del misoprostol desarrollados originalmente para uso oral. Hasta donde tenemos conocimiento, Brasil y Perú son los únicos países que tienen misoprostol específicamente preparado para uso vaginal, registrado y disponible en el mercado.

Un estudio de la contractilidad uterina mostró que después de la administración vaginal el tono uterino se modifica muy precozmente, iniciando su elevación a los 21 minutos y alcanzando su máximo cerca de los 46 minutos. Todas las embarazadas desarrollaron contracciones uterinas que aumentaron de intensidad progresivamente, durante el período de observación de cuatro horas (Faúndes 2007).

Cuando el misoprostol es administrado por vía vaginal se produce un mecanismo adicional de acción, mediante la liberación local de óxido nítrico. Dicho efecto se describe solamente en los casos de mujeres embarazadas. Los dos mecanismos de activación de la remodelación cervical de las prostaglandinas y en el óxido nítrico, se potencian. En embarazos de término existe una correlación entre la liberación de óxido nítrico cervical y el score de Bishop. Este mecanismo secundario, y el

efecto local sobre el cuello, pueden explicar parcialmente una mayor efectividad clínica del misoprostol administrado por vía vaginal; además que los niveles plasmáticos son más sostenidos y hay mayor biodisponibilidad que cuando es administrado por vía oral. Los resultados de los estudios disponibles señalan que la vía vaginal permite que el misoprostol permanezca en niveles séricos elevados por más tiempo que cuando se usan por la vía oral. Si es racional suponer que el efecto farmacológico de la droga es dependiente de la concentración plasmática, el intervalo de administración por la vía vaginal teóricamente debería ser mayor de 4 horas, generalmente cada 6 horas (Faúndes 2007).

2.1.3.4.3. Vía sublingual

Cuando se administra por vía sublingual, la curva de concentración plasmática es semejante a la vía oral, pero en niveles más elevados, lo que da como resultado un área bajo la curva bastante mayor (Figura 3). Así mismo, se observa un significativo incremento del tono uterino a los 10 minutos de la administración sublingual. Parece claro que esta propiedad tendría la ventaja de hacer que la vía sublingual sea apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados, y en corto período de tiempo. Este es el caso, por ejemplo, de la prevención, o aún más, del tratamiento de la hemorragia puerperal, pero también en la inducción del aborto, aborto incompleto o preparación cervical para instrumentación intrauterina. En todos esos casos una acción más temprana, especialmente sobre el tono uterino, es necesaria.

En cambio, para indicación como la inducción del parto, la vía sublingual debería ser empleada con precaución, dado que origina mayor cantidad de casos de taquisistolia, debido a una mayor concentración plasmática que se alcanza muy rápidamente por esta vía. Es importante considerar, además, que el desarrollo de contracciones uterinas regulares se registra, sobretodo, cuando se utiliza la vía vaginal o sublingual, y no cuando se utiliza la vía oral (Aronsson 2007; Faúndes 2007).

2.1.3.4.4. Vía rectal

El estudio del uso de misoprostol para la hemorragia postparto de O'Brien y colaboradores, demuestra que este medicamento también es efectivamente absorbido cuando es administrado por vía rectal. Si bien hasta hace poco tiempo no se conocía su farmacocinética, cuando era administrado por vía rectal, el único estudio disponible comparando la vía rectal con la oral, muestra un comportamiento de los niveles séricos muy parecido al que se conoce para la vía vaginal. El pico máximo de concentración se alcanza alrededor de los 40 minutos y declina lentamente, llegando como mínimo al doble de la concentración plasmática por la vía oral a los 240 minutos (4 horas). Aunque hay algunos relatos acerca de la baja aceptabilidad de esta vía, se necesitan más estudios bien elaborados, para investigar cuál es la preferencia de las mujeres (Faúndes 2007).

2.1.3.4.5. Vía mucosa bucal

Hasta hace poco se creía que no habría gran diferencia entre la vía mucosa bucal y la sublingual, sin embargo se analizaban como si fueran equivalentes. Más recientemente se ha verificado que la administración del misoprostol en la mucosa bucal, entre la encía y la mejilla, muestra un área bajo la curva menor que cuando administrado por la vía sublingual, pero más prolongada que por la vía oral. El uso de misoprostol por esta vía está siendo evaluado en diferentes indicaciones, como preparación cervical e inducción del parto, como así también en otros usos ginecológicos y obstétricos. Estudios recientes muestran que la vía sublingual a dosis elevadas (800 µg) tiene más efectos indeseados, pero mayor área bajo la curva que la bucal. Si bien la vía bucal parece promisorio, aún se necesita mayor experiencia en ensayos clínicos controlados (Faúndes 2007).

En conclusión:

Una alternativa comúnmente utilizada es administrar misoprostol por vía sublingual. Estudios farmacocinéticos evidencian un rápido incremento del pico de concentración sérica y una sostenida elevación del ácido misoprostólico resultando una biodisponibilidad mayor a la vía vaginal (Aronsson 2007).

El misoprostol vaginal se asocia con una mayor exposición general con el fármaco (Gráfico 3) y con mayores efectos sobre el cuello uterino, sin embargo hay una amplia variación en la absorción del misoprostol a través del epitelio vaginal (Allen 2009; Fiala 2005; Elati 2009).

La administración por vía rectal muestra un patrón similar al de la vía vaginal, pero tiene una menor AUC, incluyendo un pico máximo significativamente menor (Allen 2009; Gülmezoglu 2007).

La vía de administración bucal muestra una menor AUC, un pico de concentración más bajo, y menos efectos secundarios que la administración sublingual (Allen 2009).

Por último, no hay droga conocida que provoque interacciones con el misoprostol (Allen, 2009).

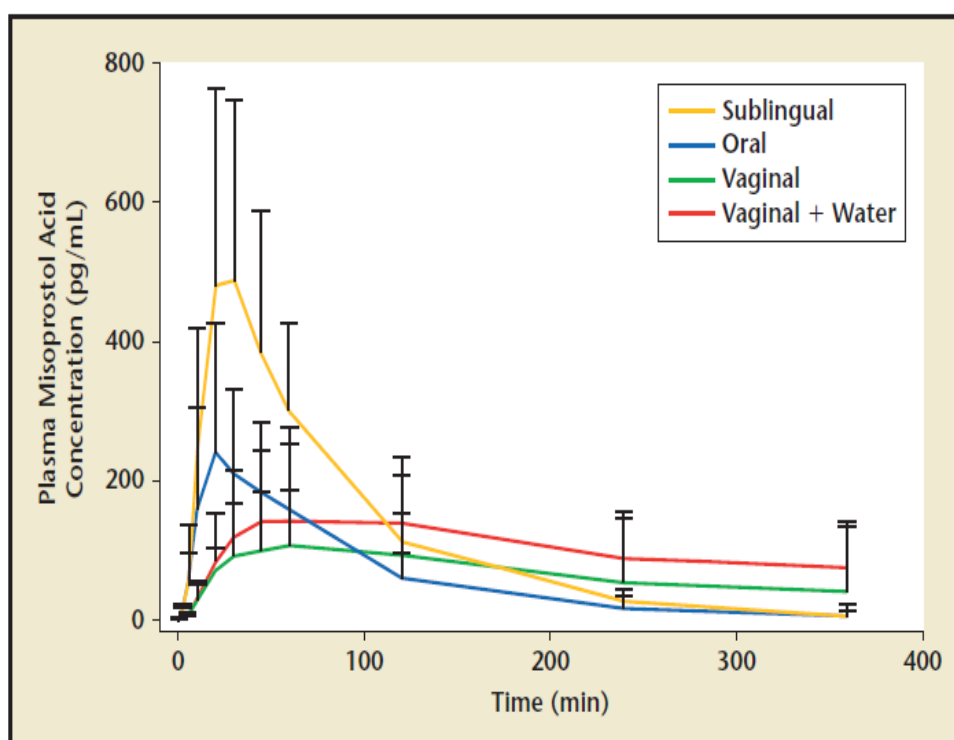


Gráfico 3. Concentraciones plasmáticas del Misoprostol en relación al tiempo y vía de administración

Fuente: Allen R, O'Brien B. Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. Rev Obstet Gynecol. 2009; 2(3):159-68.

2.1.3.5. Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos adversos más comunes son: temblor, aumento de la temperatura corporal ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, estreñimiento, y vértigo. Hay un caso descrito en la literatura de hipertermia maligna después de la administración de 800 μg por vía oral. No se han reportado muertes maternas asociadas a efectos colaterales del misoprostol (Faúndes 2007).

a) Escalofríos y fiebre. Son bastante comunes con el uso del misoprostol, pero son transitorios. Las tasas típicas de administración oral de 600 μg de misoprostol producen escalofrío en un 28% y temperatura superior a 38°C en un 7,5%. Temperaturas de más de 40°C están asociados con altas dosis de misoprostol (por ejemplo, 800 μg). La fiebre es transitoria y responde a los antipiréticos y enfriamiento físico (Elati 2009).

b) Efectos gastrointestinales. Son comunes las reacciones adversas con la ingesta de misoprostol, como náuseas, vómitos y diarrea que afectan alrededor del 35% de las mujeres. La diarrea es el efecto secundario más común y generalmente es leve y autolimitado (se resuelve en un día); el vómito se resuelve en menos de 6 horas. Los efectos secundarios gastrointestinales son más frecuentes tras la administración oral o sublingual (Elati 2009).

Los dolores abdominales, por lo general se desarrollan dentro de las primeras horas y pueden empezar incluso a los 10 minutos después de la

administración. Se puede administrar antiinflamatorios no esteroideos para aliviar el dolor sin afectar la eficacia del misoprostol (Elati 2009).

2.1.3.6. Vía de administración y presentación

Para la prevención de hemorragia postparto y postcesárea se utilizan las vías oral, sublingual y rectal. Actualmente, se informó que el misoprostol oral es efectivo para reducir la pérdida de sangre intraoperatoria durante el parto por cesárea pero requiere que las píldoras sean ingeridas por la paciente durante la cirugía. El misoprostol oral se puede administrar sin tener en cuenta restricciones de la ingesta oral (Hamm 2005).

La presentación del medicamento en el Ecuador hoy en día es de comprimidos con 200 µg de principio activo (Misoprostol) y excipientes (Aceite de ricino hidrogenado, celulosa microcristalina y almidón glicolato sódico) (Pfizer 2009).

2.1.3.7. Eficacia del misoprostol en la prevención de la hemorragia en cesárea

Múltiples investigaciones han sido reportadas sobre el uso de misoprostol para la prevención y tratamiento de la hemorragia después del parto vaginal, sin embargo son pocos los estudios que investigan el uso del misoprostol para este fin, en el parto por cesárea (Hamm 2005). El misoprostol oral o sublingual en comparación con placebo puede ser eficaz en la reducción de la hemorragia postparto severa con un riesgo

relativo (RR) de 0.66 intervalo de confianza (IC) de 0,45 a 0,98; y transfusión de sangre con un RR 0.31, IC 95%: 0.10 a 0.94. (Gülmezoglu 2007).

La propuesta de usar el misoprostol, como alternativa a la oxitocina, se basa en que estimula una fuerte contracción uterina en forma rápida. Además, tiene un excelente perfil de seguridad, es estable en climas cálidos y es de bajo costo (Faúndes 2007).

2.1.3.7.1. Eficacia del misoprostol sublingual en la hemorragia postcesárea

En el estudio randomizado doble ciego de Hamm J. y colaboradores valoraron la eficacia del misoprostol oral para disminuir el riesgo de atonía uterina, de hemorragia y la necesidad de utilizar fármacos uterotónicos adicionales en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia regional. Con este fin randomizaron a 352 mujeres que acudieron a una institución de salud de Orlando Florida, en dos grupos, para recibir 200µg de misoprostol oral o placebo a la salida de la placenta, ambos recibieron infusión de oxitocina intravenosa 20UI en 1000 mL de solución salina a 10mL/min por 30 minutos y luego 125 mL/h por 8 horas. Encontraron que las pacientes en el grupo de placebo requirieron más frecuentemente una dosis adicional de uterotónico (43% vs 26%; p=0.01; RR 1.3; IC 95% 1.10-1.50). Además hubo una diferencia no estadísticamente significativa en la pérdida estimada de sangre entre los dos grupos y no se encontró diferencia en los niveles postquirúrgicos de hemoglobina. Los autores

concluyen que es necesario realizar estudios en poblaciones más grandes y en diferentes tipos de pacientes para determinar el rol del misoprostol en la hemorragia postcesárea (Hamm 2005).

De manera similar Fekih M. y colaboradores en su estudio randomizado, realizado en Francia, valoraron el beneficio del misoprostol sublingual en la hemorragia postcesárea. Incluyeron a 250 pacientes que cursaban con un embarazo mayor a 32 semanas, las cuales fueron sometidas a cesárea bajo anestesia loco-regional, y las randomizaron para recibir 200µg de misoprostol sublingual mas 20 UI oxitocina (10 UI en bolo y 10 UI en 500cc de lactato ringer en 30 minutos), posterior al clampeo del cordón umbilical. Dentro de los principales resultados evidenciaron que tanto la caída de la hemoglobina y el hematocrito a las 48 horas del postquirúrgico como la pérdida de sangre fue mayor en el grupo de placebo (disminución del hematocrito: $4.30\% \pm 3.14$ vs $1.10\% \pm 3.25$; $p=0,013$; caída de la hemoglobina: $1.03\text{mg/dl} \pm 1.19$ vs $0.54\text{mg/dl} \pm 1.17$; $p< 0.01$; pérdida hemática: $852\text{mL} \pm 295$ vs $669\text{mL} \pm 333$; $p<0,01$) con valores estadísticamente significativos. Además la necesidad de dosis adicionales de uterotónicos fue más frecuente en el grupo de mujeres que recibieron placebo pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. De esta manera llegan a la conclusión de que el misoprostol sublingual es efectivo en la prevención de hemorragia postcesárea sin mayores efectos adversos, sin embargo recomiendan la realización de estudios a gran escala para confirmar estos resultados (Fekih 2009).

En otro trabajo realizado por Eftekhari y colaboradores se analizaron 100 pacientes con embarazo a término sometidas a cesárea bajo anestesia general. Ellas fueron aleatorizadas en dos grupos para recibir ya sea, dos tabletas de 200µg de misoprostol disueltas en 5cc de agua destilada y administradas vía sublingual, u oxitocina 20UI en 1000cc de lactato ringer a 10cc/min. Estos autores no encontraron una diferencia significativa en los valores de hemoglobina medidos a las 20 horas postcesárea, sin embargo si hay una diferencia significativa en la perdida sanguínea transoperatoria y luego de una hora, con una media en el sangrado de 673 mL en el grupo de oxitocina y 608 mL en el de misoprostol ($p= 0.048$). De la misma manera la necesidad de oxitocina adicional fue mayor en el grupo de oxitocina comparado con el de misoprostol (32 vs 14%; $p=0.032$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos. La conclusión del estudio es que la eficacia del misoprostol sublingual es equivalente al de la oxitocina intravenosa en dosis bajas, para disminuir la perdida sanguínea en cesárea (Eftekhari 2009).

El ensayo que ha sido utilizado como referencia por varios autores que han estudiado este tema es el realizado en la India por Vimala, Mittal y Kumar, quienes randomizaron a un grupo de 100 mujeres con embarazo a término, sometidas a cesárea bajo anestesia raquídea, para recibir ya sea 400µg de misoprostol sublingual o infusión intravenosa de oxitocina (20UI en 1000 cc de lactato ringer a 125mL/h por 6 horas inmediatamente después de la extracción del recién nacido). En este estudio la perdida

sanguínea fue estadísticamente menor en el grupo de misoprostol (819 +/- 236mL) comparado con el de oxitocina (974 +/- 285mL; $p = 0.004$), sin embargo no hubo diferencias en cuanto a los valores de hemoglobina pre y postparto (-0.4 misoprostol vs - 0.6g/dl oxitocina). Además los autores evidenciaron que efectos adversos como escalofríos (26% versus 4%) y fiebre (16% versus 4%) fueron más evidentes en el grupo misoprostol que en el grupo de oxitocina y concluyen que el misoprostol parece ser tan efectivo como la oxitocina en reducir la pérdida sanguínea durante la cesárea, con ventajas adicionales del misoprostol como mayor tiempo de estabilidad cuando se conserva a temperatura ambiente y la posibilidad de administración oral, ventajas de las que carece la oxitocina (Vimala 2006).

2.1.3.7.2. Eficacia del misoprostol intrauterino en la hemorragia postcesárea

Para evaluar la eficacia del misoprostol intrauterino en la prevención de la hemorragia obstétrica en cesárea, Quiroga R. y colaboradores realizaron un estudio clínico aleatorizado doble ciego en México, en el cual reclutaron 200 mujeres con embarazo único o múltiple, sometidas a cesárea bajo anestesia peridural y a las cuales se les colocó tabletas de misoprostol (800µg) o placebo en el fondo de la cavidad uterina, después de la extracción de la placenta y de efectuar la limpieza de la cavidad, además, ambos grupos recibieron después del nacimiento del neonato oxitocina 20UI en 500mL de solución Hartmann en 15 minutos (1.3

UI/min) y luego una dosis de mantenimiento de 40mU/min. Hubo una disminución en la hemoglobina de control en el grupo placebo de 1.49g y en el grupo de misoprostol de 0.90g, con diferencia de 0.59 g (39.6%), diferencia que resultó estadísticamente significativa. Se observó una disminución en los valores de hematocrito de 4.33% en el grupo placebo y de 2.57% en el grupo de medicamento activo, con una diferencia de 1.76% (40.6%), que nuevamente resultó estadísticamente significativa. En el grupo placebo se registró una pérdida mayor del 10% de hematocrito en 7 (7%) de las pacientes, mientras que en el otro grupo sólo ocurrió en un caso (1%). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de efectos adversos. Este estudio tiene como conclusión que se ha demostrado la efectividad del misoprostol para el control de la hemorragia postcesárea y que la administración de misoprostol por vía intrauterina en combinación con oxitocina, disminuye la pérdida sanguínea postcesárea y provoca pocos efectos colaterales (Quiroga 2009).

2.1.3.7.3. Eficacia del misoprostol oral en la hemorragia postcesárea

Lapaire O. y colaboradores en Suiza compararon la efectividad del misoprostol oral y la oxitocina intravenosa en reducir la pérdida sanguínea en pacientes sometidas a cesárea electivas o de emergencia bajo anestesia espinal. Para esto diseñaron un modelo prospectivo doble ciego, en el cual incluyeron 56 pacientes con embarazo a término quienes

recibieron 5UI intravenosas de oxitocina luego del clampeo del cordón, posterior a lo cual fueron randomizadas para recibir inmediatamente ya sea misoprostol 800µg vía oral mas placebo intravenoso (1000cc cada 8h) o placebo oral mas oxitocina 20UI en 1000cc de solución salina intravenoso cada 8 horas. Después de la corrección del volumen de líquido amniótico estimado por ecografía, la pérdida sanguínea total fue de 1083 +/- 920mL en el grupo de misoprostol y 970 +/- 560 en el grupo de oxitocina ($p=0.59$), la disminución de los valores de hemoglobina y hematocrito en ambos grupos fue similar. Dentro de los efectos adversos se observó una mayor frecuencia de escalofríos en el grupo de misoprostol (36 vs 8%; $p=0.04$). Ninguno de los participantes en los dos grupos requirieron de uterotónicos adicionales y la estadía hospitalaria fue similar (7.5 +/- 1.86 días con misoprostol y 7.28 +/- 2.56 días con oxitocina; $p=0.72$).⁵ Los autores concluyen que a pesar de no existir diferencia significativa en la pérdida sanguínea en ambos grupos, el mayor promedio de pérdida en el grupo de misoprostol indica que puede ser menos confiable en términos de eficacia, lo cual podría deberse a la diferencia en el tiempo de inicio de acción de la medicación oral (misoprostol) comparada con la intravenosa (oxitocina). Sin embargo, consideran que, por las características especiales del misoprostol, como su estabilidad físico-química que le permite ser almacenado a altas temperaturas, sigue siendo una alternativa segura y efectiva a los clásicos uterotónicos en la prevención de la pérdida sanguínea (Lapaire 2006).

2.1.3.7.4. Eficacia del misoprostol rectal en la hemorragia postcesárea.

Con el fin de determinar la eficacia del misoprostol intrarectal en cesárea Chaudhuri P. y colaboradores, realizaron un ensayo randomizado doble ciego en La India con 200 mujeres divididas para recibir 800µg de misoprostol intrarectal más placebo intravenoso o tabletas de placebo mas 8 ampollas conteniendo 5UI de oxitocina intravenoso. Dentro del análisis se observó que el tiempo medio entre la separación de la placenta y la administración del fármaco fue de 104 +/- 50 segundos con misoprostol y de 35 +/- 9 segundos con oxitocina ($p < 0.001$). La pérdida sanguínea transoperatoria fue de 502 +/- 178mL en el grupo de misoprostol comparado con 592 +/- 225 mL en el de oxitocina ($p = 0.003$), con un menor número de pacientes con pérdida menor de 500 mL en el grupo de misoprostol (60% vs. 45%; $p = 0.042$). La pérdida de sangre en las 8 horas del postoperatorio fue de 73 +/- 66mL en el primer grupo y de 113 +/- 166mL en el segundo ($p = 0.045$). De la misma forma el promedio de hemoglobina a las 24 horas fue mayor en el grupo de misoprostol (9.48 +/- 1.13 g/dL vs 9.07 g/dL; $p = 0.029$), sin embargo no se encontraron diferencias en la necesidad de uterotónicos adicionales (11.5% vs 14.9%) ni en la necesidad de transfusión en los dos grupos. En cuanto a los efectos adversos hubo una mayor incidencia de escalofríos en las pacientes que recibieron misoprostol (8.33% vs 1.06%; $p = 0.018$), sin existir diferencias en otros efectos.

Este estudio realiza un análisis adicional de costos determinando que el misoprostol es significativamente más barato que la infusión de oxitocina. Los autores concluyen en este estudio que el uso de misoprostol rectal evita los problemas frecuentes de sabor metálico y náuseas que se reporta con su administración sublingual u oral.

El uso de misoprostol rectal, administrado en el momento de la incisión peritoneal, parece ser una alternativa segura, eficaz y menos costosa de oxitocina intravenosa como profilaxis de la hemorragia postcesárea, sin embargo, se necesitan más estudios que incluyan a pacientes de alto riesgo para confirmar estos resultados (Chaudhuri 2010).

2.1.4. Oxitocina.

2.1.4.1. Introducción

La oxitocina, un nonapéptido del Sistema Nervioso Central, fue descubierto por Sir Henry Dale en 1906, cuando encontró que los extractos de la glándula pituitaria posterior humana contrajeron el útero de una gata preñada; fue también Sir Henry Dale, quien acuñó el nombre de la oxitocina con las palabras griegas $\omega\kappa\nu\xi$ (oxys), $\tau\omicron\kappa\omicron\xi$ (tocos), que significa "parto rápido" (Viero 2010). Fue en mano de Blair Bell que se le dio aplicación clínica en el manejo de la hemorragia puerperal, en casos

de parto diferido y por último como inductor del trabajo de parto (Devost 2008).

En 1954, Vincent du Vigneaud fue el primero que demostró que la oxitocina era un polipéptido. A partir de la síntesis del derivado nonapéptido (que contenía dos residuos de cisteína) pudo sintetizar un octapéptido amídico (contenía cistina: un residuo de dos cisteínas con puentes de azufre) con actividad hormonal de oxitocina. Un año más tarde pudo sintetizar este octapéptido amídico. El mismo año recibió el premio Nobel por su trabajo en el campo de la bioquímica. Al mismo tiempo, muchos estudios demostraron que la oxitocina podía ayudar a optimizar el parto sin producir efectos secundarios desastrosos. El conocimiento de su estructura, origen y efectos dio lugar a proyectos de investigación con diferentes puntos de vista. En 1988, se llegó a la conclusión de que la oxitocina, si se usaba correctamente, era importante en el control médico del parto en la obstetricia moderna (den Hertog 2001).

La oxitocina considerada inicialmente como secretada por la neurohipófisis, es sintetizada por las neuronas ubicadas en los núcleos supraópticos y paraventricular del hipotálamo en forma de un precursor inactivo o “prohormona” que es de inmediato empacada en el aparato de Golgi en gránulos, sobre los cuales opera un proceso de clivaje enzimático mientras transcurren por los axones celulares, estos axones generalmente amielínicos, transcurren por la zona interna de la eminencia media y descienden hasta el tallo infundibular de la neurohipófisis donde

terminan constituyendo contactos neuro-hemales con los capilares venosos del sistema porta.

Este haz de fibras nerviosas se conoce con el nombre de “sistema peptidérgico del hipotálamo”, e involucra también las neuronas que fabrican la hormona antidiurética y terminan por almacenar las hormonas en la neurohipófisis.

El transporte de la oxitocina a lo largo de los axones parece realizarse por intermedio de una proteína “carrier” llamada neurofina estrogénica. La oxitocina se almacena en vesículas granuladas que ocupan los botones terminales de los axones a nivel de la zona infundibular de la neurofipófisis, desde allí es liberada hacia los capilares portales (Samaniego 1999). Los principales estímulos que hacen que se libere la oxitocina hacia la corriente sanguínea son la succión, estimulación de genitales y cérvix, a este último se le conoce como reflejo de Ferguson. (Ahued 1998).

2.1.4.2. Mecanismo de acción

La oxitocina tiene una acción estimulante sobre el músculo uterino, despierta contracciones cuando el útero está en reposo o las estimula e incrementa cuando se está contrayendo. La acción la ejerce tanto sobre la fuerza como sobre la intensidad de las contracciones. Actúa directamente sobre el músculo liso sin mediación del sistema nervioso

autónomo.(Samaniego 1999). Es importante recordar que durante la gestación cambia la sensibilidad miometrial a la oxitocina, y es así que el útero es relativamente insensible a esta hormona en la primera parte del embarazo y va aumentando poco a poco al transcurrir la gestación; se piensa que la sensibilidad del útero a la oxitocina se debe a un incremento notable del número de receptores intracitoplásmicos a la misma y un aumento en las uniones tipo ocludens entre las células (puentes de unión) (Ahued 1998).

Recientemente, se ha demostrado que la oxitocina ejerce un efecto trófico sobre las células musculares lisas uterinas. (Devost 2008).

2.1.4.3. Farmacocinética y farmacodinamia

La oxitocina se une a una proteína G en la superficie del miocito uterino, lo que resulta en la generación de diacilglicerol (DAG) y trifosfato de inositol (IP3) a través de la acción de la fosfolipasa C (Gráfico 4). DAG estimula la síntesis de prostaglandinas, e IP3 estimula la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. La oxitocina también activa la COX-2 a través de una mayor interacción de la proteína G, y al hacerlo estimula la síntesis de prostaglandina. (Dyer 2010).

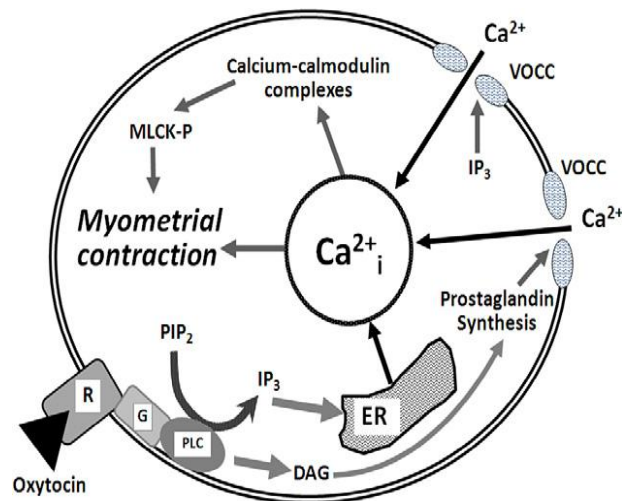


Gráfico 4. Mecanismo de acción de la oxitocina en las células miométricas

Fuente: Dyer RA, van Dyk D, Dresner A. The use of uterotonic drugs during caesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2010; (19): 313–9.

La vida media de la oxitocina es de 1 a 6 minutos, la cual disminuye en la fase de latencia del embarazo y en la lactancia. Después de la administración intravenosa, la respuesta uterina es casi inmediata y dura una hora. Después de una administración intramuscular la respuesta se presenta en 3 a 5 minutos y persiste por 2 a 3 horas. La oxitocina es distribuida por medio del líquido extracelular. Pequeñas cantidades del fármaco probablemente alcanzan a la circulación fetal (Pfizer 2005). La oxitocina circula en forma de péptido libre y es metabolizada por hígado y riñones; a nivel plasmático existen diversas peptidasas que se encargan de degradar la hormona, como la llamada oxitocinasa (aminopeptidasa de cistina), la cual rompe el enlace entre la homocisteína de posición 1 y la tirosina en posición 2, con lo cual se destruye la estructura cíclica y la actividad biológica de la hormona. Esta oxitocinasa es elaborada a nivel

placentario por el sincitiotrofoblasto, y quizás contribuya a que la oxitocina tenga una vida media corta de tres a cinco minutos (Ahued 1998).

2.1.4.4. Efectos adversos y contraindicaciones

Los principales efectos adversos maternos de la oxitocina son cardiovasculares (hipotensión, isquemia miocárdica y arritmias), náuseas, vómitos, cefalea y enrojecimiento. Debido a las similitudes estructurales con la vasopresina, la sobredosis de oxitocina puede causar retención de agua, hiponatremia, convulsiones y coma. Recientemente, a través de monitoreo del ritmo de onda de pulso y utilizando bio-impedancia transtorácica, se ha evidenciado un cuadro clínico de vasodilatación periférica, hipotensión y aumento del gasto cardíaco mediado por un aumento en la frecuencia cardíaca y accidente cerebrovascular (Dyer 2010).

a) Aparato cardiovascular. La perfusión endovenosa continua de oxitocina a dosis "fisiológicas" prácticamente no altera la presión arterial ni la frecuencia cardíaca. Conforme se elevan las dosis, por su acción depresora de la fibra lisa vascular y depresión cardíaca, provoca caída de la presión con taquicardia compensadora, pero ésta es transitoria; las dosis muy grandes elevan la presión arterial e incluso la presión venosa central (Samaniego 1999).

Pinder y colaboradores, realizaron un estudio aleatorio, doble ciego de los cambios hemodinámicos inducidos por un bolo rápido de 5 o 10 unidades

de oxitocina en 34 mujeres sanas con embarazos a término sometidas a cesárea bajo anestesia raquídea. Hubo una pequeña diferencia pero estadísticamente significativa ($P \leq 0,05$) en cuanto a reducción de la presión arterial después de un bolo de 10 unidades. Hubo grandes aumentos en el ritmo cardíaco al minuto después de administrar 5 unidades y a los 2 minutos después de 10 unidades, con valores estadísticamente significativos ($P \leq 0,05$). La importancia de estos descubrimientos es que en algunas mujeres con hipovolemia o enfermedad cardíaca pueden ser incapaces de dar respuestas compensatorias y por tanto, corren el riesgo de colapso hemodinámico después de la administración de bolos de oxitocina. Esto ha sido ilustrado por una muerte materna informada en el Reino Unido. La necesidad de adherirse a un tratamiento con dosis de 5 unidades por inyección lenta necesita énfasis y se recomienda evitar bolos de oxitocina en mujeres con enfermedad cardíaca o hipovolemia (Pinder 2002).

También se han observado durante la cesárea cambios en el electrocardiograma (ECG), de forma similar a los observados durante la isquemia de miocardio, junto con dolor en el pecho, lo que formuló la hipótesis de que sean causa del uso de oxitocina. Svanström y colaboradores en su estudio encontraron que la oxitocina administrada en bolo intravenoso de 10 UI induce dolor en el pecho, signos transitorios de taquicardia, hipotensión, y concomitantemente isquemia miocárdica de acuerdo a cambios observados en el segmento ST en el ECG, estos efectos están relacionados con la administración de oxitocina y no con el

embarazo, el procedimiento quirúrgico, el parto o el bloqueo espinal (Svanström 2008).

En el trabajo de Jonsson y colaboradores, se probó la hipótesis sobre la aparición de cambios en el ECG (depresión del segmento ST) entre las dos dosis de oxitocina. Las participantes fueron randomizadas para recibir 5 o 10 unidades de oxitocina de manera doble ciego. El resultado primario era observar la ocurrencia de depresión de ST en el electrocardiograma. Fueron grabadas por ECG ambulatorio continuo (Holter) durante el período preoperatorio. Antes de la inducción con anestesia, las pacientes recibieron 1000 mL de solución de Lactato de ringer por vía intravenosa. La anestesia raquídea se estableció en L2/L3 o L3/L4. Se utilizó Troponina I, como marcador de daño miocárdico isquémico. La oxitocina se administró en bolo intravenoso inmediatamente después del pinzamiento del cordón umbilical. Las pacientes informaron síntomas como dolor y sensación de opresión en el pecho y dificultad para respirar. Se observó en este estudio cambios en el ECG en el 7.7% y 21.6 % respectivamente de los dos grupos de 5 y 10 unidades de oxitocina, lo que no fue estadísticamente significativo. Hubo disminución de la presión arterial media, desde el inicio de la administración del medicamento hasta 2 minutos después, de 9 mmHg en el grupo de 5 unidades y 17 mmHg en el grupo de 10 unidades ($P < 0,01$). El aumento de la frecuencia cardíaca no difirió. Los niveles de troponina I se incrementaron en cuatro pacientes (3.9%). Las depresiones del ST se asociaron más frecuentemente con la administración de oxitocina de 10 unidades en bolo en comparación con 5

unidades. Sin embargo, las mujeres que recibieron esta dosis más baja requirieron con más frecuencia uterotónicos adicionales. Las intervenciones para prevenir la hipotensión y para preservar la estabilidad hemodinámica durante la cesárea puede reducir la incidencia de depresiones ST en los ECG (Jonsson 2010).

b) Efecto antidiurético. Entre los efectos colaterales de la oxitocina, el más importante posiblemente sea la antidiuresis causada por la absorción de agua libre. Abdul-Karim y colaboradores han demostrado en mujeres embarazadas como en no embarazadas que tanto la oxitocina sintética como la natural tienen actividad antidiurética. Antes se creía que se debía a una contaminación de la oxitocina con la vasopresina, hoy se ha descartado esta posibilidad. En infusión con solución glucosada a razón de 20 mLU/minuto se produce una disminución del flujo renal, si la velocidad aumenta a 40 ó 50 mLU/minuto se observa una reducción drástica del flujo urinario, con esta última dosis se puede producir una intoxicación hídrica si la solución glucosada no posee electrolitos. Como el tiempo de acción de la oxitocina es corto, el efecto antidiurético también desaparece pronto (Samaniego 1999).

La intoxicación hídrica ha ocurrido particularmente con las siguientes condiciones: infusión lenta en 24 horas, infusión continua

con soluciones libres de electrolitos y altas dosis de infusión (40 a 50mU/min) por largos periodos. Convulsiones maternas, coma y muerte se han reportado por intoxicación hídrica inducida por oxitocina (Pfizer 2005).

c) Otros efectos. Rojas Wahl y colaboradores, en su investigación han propuesto que la administración de oxitocina durante el embarazo podría ser responsable del desarrollo de autismo y otros trastornos de la conducta, pero esta hipótesis aún debe ser probada (Rojas 2007). Se plantea que la alteración del sistema oxitocinérgico podría ser uno de los posibles múltiples factores perinatales involucrados en la etiopatogenia del autismo. (Olza Fernández 2011).

En el feto o neonato se han reportado reacciones adversas como: bradicardia, contracciones ventriculares prematuras y otras arritmias, daño cerebral permanente, muerte fetal, puntaje Apgar a los 5 minutos bajo, ictericia neonatal, hemorragia retiniana neonatal y convulsiones neonatales (Pfizer 2005).

2.1.4.5. Vías de administración

Para el manejo de la tercera etapa del parto, se administra oxitocina después de la salida del hombro anterior del recién nacido. Los protocolos eficaces incluyen 10 unidades intramusculares, 5 unidades por vía intravenosa o 10 a 20 unidades por litro en infusión intravenosa a un goteo de 100 a 150 cc / hora.

No hay evidencia de que cualquier protocolo en particular, en cuanto a dosis o vía de administración sea superior a cualquier otro (Schuurmans 2000).

2.1.4.6. Eficacia de la oxitocina en la prevención de la hemorragia obstétrica

Varios estudios han investigado la utilidad de la oxitocina para el manejo activo del tercer periodo del parto vaginal para prevenir la hemorragia postparto. En cambio en la cesárea no existen criterios uniformes, los regímenes de dosis son muy variados y parecen ser empíricos (Benítez Guerra 2005).

2.1.4.6.1. Eficacia de la oxitocina en la prevención de hemorragia postparto

El manejo activo con 10 UI de oxitocina en comparación con placebo se asoció con una reducción de hemorragia postparto de más de 500 mililitros, con un RR de 0.38; y un IC 95% de 0.32 a 0.46 (Prendiville 2000).

En siete estudios clínicos en los que participaron más de 3000 mujeres en hospitales y centros de países desarrollados, la administración profiláctica de oxitocina mostró beneficios: menor pérdida de sangre [RR para pérdida de sangre > 500 mL (0.50; IC 95%: 0.43 a 0.59)] y necesidad de oxitócicos terapéuticos (RR: 0.50; IC 95%: 0.39 a 0.64) en comparación con ningún uterotónico, aunque se observó una tendencia no significativa

hacia un aumento en las extracciones manuales de la placenta en especial en el subgrupo de conducta expectante (RR: 1.17; IC 95%: 0.79 a 1.73), y en las transfusiones de sangre (RR: 1.30; IC 95%: 0.50 a 3.39). En seis ensayos clínicos en los que participaron más de 2800 mujeres, se halló escasa evidencia de efectos diferenciales para la oxitocina versus los alcaloides del cornezuelo de centeno, excepto que estos últimos se asocian a un mayor número de extracciones manuales de la placenta (RR: 0.57; IC 95: 0.41 a 0.79), además de encontrarse indicios de más casos de presión arterial elevada (RR: 0.53; IC 95%: 0.19 a 1.58) que con la oxitocina. En cinco estudios clínicos, se halló poca evidencia de efectos sinérgicos al agregar oxitocina a la ergometrina versus solamente ergometrina. Existen fuertes indicios sobre el beneficio de la oxitocina en la hemorragia postparto y la necesidad de usar oxitócicos terapéuticos, pero al no contar con suficiente información acerca de los demás resultados y efectos secundarios, es difícil estar seguro de lo que se puede obtener de estos beneficios, especialmente si se considera que puede aumentar el riesgo de extracción manual de la placenta. (Elbourne 2008).

2.1.4.6.2. Eficacia de la oxitocina en la prevención de hemorragia postcesárea

Generalmente se han usado 10 UI intramurales y simultáneamente oxitocina en infusión endovenosa, con la finalidad de disminuir el sangrado intra y posoperatorio. Con relación al uso de oxitocina intramural

durante la realización de cesárea, no se han observado diferencias en el sangrado intra y posoperatorio al compararlo con placebo; por lo que no aporta beneficios, incrementa los costos y expone al paciente a efectos secundarios potenciales (Benítez Guerra 2005).

Las dosis empleadas en infusión endovenosa durante la cesárea oscilan entre 5 y 30 UI, complementando con dosis adicionales o con otros fármacos uterotónicos, de ser necesario. Asimismo, la velocidad de infusión no está claramente establecida y se observa con frecuencia una tendencia a incrementar las dosis de oxitocina. Este incremento en la dosis no necesariamente representaría una disminución más acentuada de la pérdida sanguínea y eventualmente podría producir efectos deletéreos en las pacientes (Benítez Guerra 2005).

Algunas unidades médicas utilizan oxitocina sintética como agente de primera línea para prevenir la atonía uterina en cesárea, sin embargo puede que no sea el agente ideal para prevención de la hemorragia postparto, especialmente en pacientes con preeclampsia, enfermedad cardíaca o trabajo de parto prolongado. La oxitocina aumenta el ritmo cardíaco, tiene efectos inotrópicos negativos, antiagregantes plaquetarios y antidiuréticos (Vimala 2006).

Sheehan y colaboradores compararon la administración de un bolo intravenoso de oxitocina versus un bolo con infusión adicional del medicamento, el bolo consistía en 5 UI de oxitocina en un minuto y la infusión consistía en 40 UI de oxitocina en 500 mL de solución salina

0.9% durante 4 horas. No encontraron ninguna diferencia en la aparición de hemorragia obstétrica grave entre los grupos (bolo e infusión 15.7% (158/1007) versus bolo único 16.0% (159/994) (OR 0.98, IC 0.77 a 1.25, $P = 0.86$). La necesidad de un agente uterotónico adicional fue menor en el grupo de bolo más infusión que en el grupo de únicamente bolo (12.2% (126/1033) vs 18.4% (189/1025), $P < 0.001$). Las mujeres fueron menos propensas a tener una hemorragia obstétrica importante en el grupo de bolo más infusión que en el grupo de bolo si el obstetra fue senior en lugar de junior (0.57, IC 0.35 a 0.92, $P=0.02$). La adición de una infusión de oxitocina tras la cesárea reduce la necesidad de agentes uterotónicos adicionales pero no afecta la incidencia global de hemorragia obstétrica grave (Sheehan 2011).

CAPITULO III

3. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO

3.1. Introducción

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos que repercuten prácticamente en todos los órganos y sistemas. Estas adaptaciones permiten que la madre se adecue a la demanda metabólica de la unidad feto-placentaria y resista la hemorragia del parto (Hill 2008). Esto ocurre particularmente en aquellos sistemas relacionados con el comportamiento de la hemodinámica renal y cardiovascular (Sixto Bustelo 2010).

3.1.2. Cambios hemodinámicos en el embarazo

La volemia materna se expande durante el embarazo para que los órganos vitales, entre ellos la unidad útero-placentaria y el feto, puedan perfundirse adecuadamente. El agua corporal total pasa de 6,5 L a 8,5 L al final de la gestación. Los cambios en la osmorregulación y en el sistema renina-angiotensina determinan una reabsorción activa de sodio en los túbulos renales y retención de agua. El contenido de agua del feto, la placenta y el líquido amniótico da cuenta de cerca de 3,5 L del agua corporal total, el resto se compone de la expansión de la volemia materna aproximadamente 1.500 mL a 1.600 mL, del volumen plasmático en 1.200

mL a 1.300 mL, y de un aumento del 20 al 30% en el volumen eritrocitario de 300 mL a 400 mL. La rápida expansión del volumen sanguíneo comienza entre la 6ª y la 8ª semanas de gestación y alcanza una meseta hacia las 32 a 34 semanas. Las cifras maternas de hemoglobina disminuyen por el mayor aumento del volumen plasmático con relación al eritrocitario, lo que determina una anemia fisiológica por dilución. La paciente gestante puede sangrar hasta 2.000 mL antes de experimentar cambios en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial (Hill 2008).

El volumen y la masa cardíacos se elevan simultáneamente de modo que la función y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo permanecen intactas. El gasto cardíaco aumenta un 30 a 50% (4 L/min a 6 L/min), sobre todo en los dos primeros trimestres, principalmente por el incremento del volumen sistólico de entre el 20 y el 50%. El incremento de los receptores miocárdicos alfa, mediados por los estrógenos determina un aumento de la frecuencia cardíaca de entre 10 y 20 latidos por minuto. El gasto cardíaco empieza a aumentar gradualmente hacia las 8 a 10 semanas de gestación y alcanza un máximo hacia las 25 a 30 semanas. El aumento del gasto cardíaco hace que se eleve la perfusión del útero, los riñones, las extremidades, las glándulas mamarias y la piel maternas, a expensas de la perfusión del lecho esplácnico y de la musculatura esquelética. El flujo sanguíneo uterino se acerca a los 450 a 650 mL/min a término y da cuenta del 20 al 25% del gasto cardíaco materno. La progesterona produce una vasodilatación que, asociada a la menor resistencia del lecho placentario, hace que las resistencias

vasculares sistémicas disminuyan en un 15% y que también lo haga la presión arterial. Las presiones arteriales sistólica y diastólica disminuyen entre 5mmHg y 15mmHg y alcanzan el nadir a las 28 semanas de la gestación. Luego, la presión arterial retorna durante el tercer trimestre a los valores previos al embarazo (Hill 2008).

3.1.3. Cambios hemostáticos en el embarazo

El mecanismo hemostático también sufre notables cambios durante la gestación y muchas de las complicaciones relacionadas con el embarazo involucran a los trastornos hemostáticos, que se expresan por episodios hemorrágicos, trombóticos o ambos (Sixto Bustelo 2010).

En la gravidez casi todos los procoagulantes, con los factores VII, VIII, IX, X y XII y el fibrinógeno, aumentan.

El fibrinógeno se eleva en un 50%, desde una media de 300mg/dL fuera del embarazo hasta 450mg/dL en la gestación.

Las cifras de protrombina, factor V, proteína C y antitrombina III no varían.

La actividad de la proteína S desciende y la resistencia de la proteína C activada aumenta. La actividad del sistema fibrinolítico disminuye como consecuencia del aumento de los inhibidores 1 y 2 del activador del plasminógeno.

En el puerperio, estos cambios demoran 3-4 semanas para normalizarse (Hill 2008) (Cuadro 1).

CUADRO 1. CAMBIOS HEMOSTÁTICOS EN EL EMBARAZO

Parámetros Hematológicos	Cambio
Recuento plaquetario	↓
Fibrinógeno y factor Von W	↑
Factores VII, VII, IX, X, XII	↑
Factor XI	=/ ↓
Factor V y XIII	↑/ ↓
Antitrombina, proteína C	=
Proteína S	↓
Activador tisular del plasminógeno	↓
PAI 1 e inhibidor de la fibrinólisis	↑
Fragmento proteico 1+2, complejos trombina-antitrombina, dímero D y fibrinopéptido A	↑

Fuente: Martínez M. Protocolo para tratamiento y prevención de las hemorragias obstétricas graves [monografía en Internet]. Argentina: Grupo Médico Buenos Aires;2010

3.1.4. Fisiología de la coagulación

La correcta hemostasia requiere de una adecuada interacción de tres elementos: vasos sanguíneos, plaquetas y factores de la coagulación, representado estos últimos por un conjunto de proteínas sanguíneas con actividad procoagulante y sus inhibidores fisiológicos. Además, otro sistema complementario denominado fibrinolítico, limitará la formación del trombo al sitio de la lesión (Martínez 2010).

Los mecanismos involucrados constituyen la hemostasia primaria y secundaria. La primaria comprende la formación local del tapón hemostático ante una lesión vascular localizada; y la secundaria en cambio está representada por la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico (Martínez 2010).

Diversas afecciones vinculadas al embarazo pueden activar la coagulación agotando su capacidad hemostática, inhibiendo los factores de la coagulación o impidiendo su síntesis. En las tres situaciones se desarrolla un estado de hipocoagulabilidad y la posibilidad que se presenten hemorragias que ponen en riesgo la vida de la madre y del feto (Sixto Bustelo 2010; Almagro 2000).

3.1.5. Mecanismo de la coagulación

La formación de trombina se logra a través de alguna de las dos vías, la extrínseca y la intrínseca. Esta última denominación surge del hecho que todos los factores involucrados en esta vía se encuentran en el espacio intravascular. Por el contrario, para la activación de la vía extrínseca se requiere de la presencia del factor tisular (TF) o tromboplastina tisular, de síntesis endotelial (Martínez 2010).

a) Mecanismo intrínseco. El proceso de coagulación en esta vía se desencadena cuando la sangre entra en contacto con una superficie extraña, es decir, diferente al [endotelio](#). El factor II es activado por superficies con cargas negativas como colágeno, endotoxinas, complejos antígeno-anticuerpo. El factor XIIIa provoca la conversión de la

precalicreína en calicreína y del factor XI en XIa. Luego se genera la activación del quininógeno de alto peso molecular (Figura 5). La activación secuencial de factores culmina en la formación del factor Xa. Cuando el factor IX es activado a través de la vía intrínseca o extrínseca, forma un complejo con el VIIIa, el calcio y los fosfolípidos que promueven la conversión del factor X a Xa (Gráfico 5).

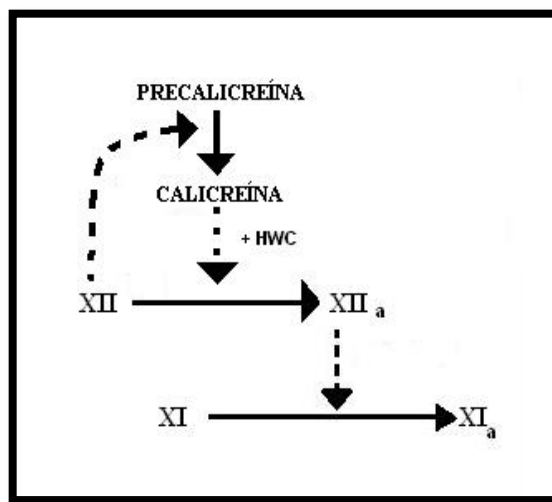


Gráfico 5. Esquema del mecanismo de coagulación – Vía intrínseca

Fuente: Wikipedia [sede web]. Estados Unidos: Fundación Wikimedia Inc. [Abril 2012]

b) Mecanismo extrínseco. El endotelio y las estructuras subendoteliales son las principales fuentes del factor tisular. Este factor es inicialmente inducido para su síntesis y luego expuesto en el subendotelio cuando el daño celular ocurre. El TF endotelial posee tres segmentos: extracelular, transmembrana y una cola citoplasmática. La porción extracelular del TF funciona como receptor del factor VII (FVII/FVIIa). El F-VII es luego completamente activado por la trombina y otros factores activados.

Cuando se une TF/FVIIa activa el FIX y FX y se desencadena el proceso de coagulación. A través del F-IXa se extiende el mismo a la vía intrínseca y de este modo el proceso se amplifica y generaliza, con la formación de la fibrina (Gráfico 6).

Con la activación de la coagulación se pone en marcha el sistema fibrinolítico que limitará la extensión del coágulo. Durante la gestación existe un estado de hipercoagulabilidad sanguínea dado por los cambios que se producen en las plaquetas, el mecanismo de coagulación y la fibrinólisis que evita que la mujer quede exangüe por una hemorragia leve o grave (Sixto Bustelo 2010; Almagro 2000; Lefkou 2008).

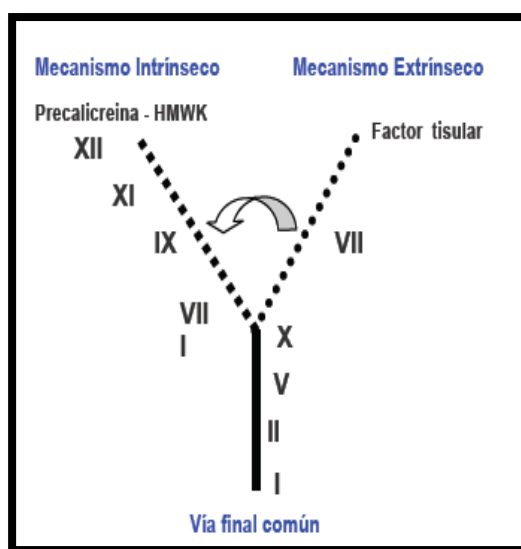


Gráfico 6: Esquema simplificado de la coagulación sanguínea

Fuente: Martínez M. Protocolo para tratamiento y prevención de las hemorragias obstétricas graves [monografía en Internet]. Argentina: Grupo Médico Buenos Aires; 2010

c) Función de las plaquetas. Poseen numerosas glicoproteínas (GP) que intervienen en la adhesión molecular: GPIa, GPIb y GPIIb/IIIa. Cuando existe daño endotelial, las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial por medio de los receptores GPIa. El factor de Von Willebrand (fvW) forma puentes entre constituyentes del subendotelio y los receptores GPIb y los receptores GPIIb/IIIa ligan las plaquetas entre sí utilizando al fibrinógeno (Gráfico 7). La liberación de 5 hidroxitriptamina contribuye a la vasoconstricción lo mismo que el tromboxano A2 sintetizado a partir del ácido araquidónico. A su vez el tromboxano A2 y el ADP promueven la acción y agregación plaquetaria (Martinez 2010).

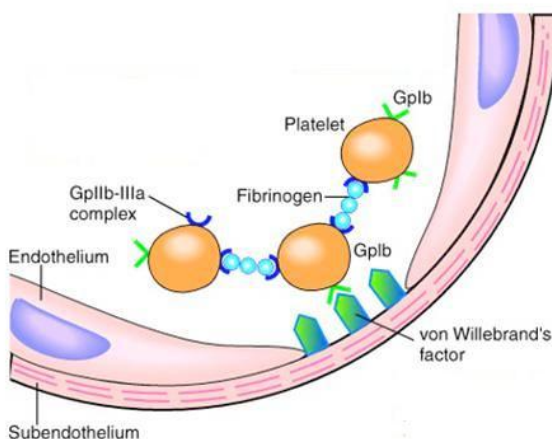


Gráfico 7: Adhesión de las plaquetas entre sí y al endotelio en el sitio de lesión para formar el tapón hemostático

Fuente: Martinez M. Protocolo para tratamiento y prevención de las hemorragias obstétricas graves [monografía en Internet]. Argentina: Grupo Médico Buenos Aires; 2010.

3.1.6. Cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico durante la gestación

Durante la gestación existe un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, dado por los cambios que se producen en las plaquetas, el mecanismo de coagulación y la fibrinólisis, esto ayuda a controlar la pérdida de sangre después de la separación de la placenta, para evitar que la mujer quede exangüe por una hemorragia moderada o severa (Sixto Bustelo 2010; Almagro 2000; Lefkou 2008), lo cual se debe a:

- Aumento de la agregación plaquetaria, y disminución de la sensibilidad plaquetaria a la prostaciclina y de la formación de adenosínmonofosfato cíclico (AMPc), lo cual demuestra que existe un aumento de la activación plaquetaria.
- Aumento del fibrinógeno (hiperfibrinogenemia).
- Aumento de los factores II, VII, VIII, IX, X y vW (durante el tercer trimestre puede llegar a duplicar su valor basal normal).
- Aumento de los complejos solubles de fibrina.
- Aumento del complejo trombina-antitrombina III.
- Aumento de la proteína C activada y disminución de su inhibidor natural.
- Disminución de la activación del sistema fibrinolítico, lo que se debe al aumento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI 1) y del inhibidor del activador del plasminógeno 2 (PAI 2), y a la disminución del activador hístico del plasminógeno. Tanto el PAI 1 como el PAI 2 aumentan progresivamente a lo largo de la gestación y al final de esta alcanzan sus valores más altos.

- Durante el tercer trimestre de la gestación ocurre también un aumento de los PDF y del dímero-D.

CAPITULO IV

4. HEMORRAGIA POSTPARTO – POSTCESÁREA

4.1.1. Definición

Tradicionalmente, la hemorragia postparto ha sido definida como la pérdida de sangre superior a 500 mL después de un parto vaginal (Cunningham 2006), y más de 1000 mL después de una cesárea (Postpartum hemorrhage ACOG 2006). Sin embargo, los estudios que utilizan hematíes marcados han encontrado que la pérdida de sangre promedio durante el parto vaginal típicamente pasa de los 500 mL, por lo que es recomendable utilizar los criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos para el diagnóstico de la hemorragia posparto, los cuales incluyen: una caída de hematocrito superior al 10%, necesidad de transfusión de sangre e inestabilidad hemodinámica (Oyelese 2010).

La subestimación de la pérdida de sangre posterior al parto es un problema frecuente. El diagnóstico se realiza habitualmente en forma subjetiva y muchos casos no son detectados.

Por esto se ha sugerido considerar como hemorragia postparto al sangrado excesivo que hace que la paciente presente sintomatología (mareo, síncope) o que produzca signos de hipovolemia (taquicardia, hipotensión, oliguria).

Los síntomas y signos ayudan a calcular las pérdidas hemáticas estimadas (Devine 2009) (Cuadro 2).

CUADRO 2. ESTIMACIÓN DE PÉRDIDAS HEMÁTICAS EN EL PARTO.

Volumen perdido	Tensión arterial media	Síntomas y signos	Grado de shock
10-15% (500-1000 ml)	Normal	Palpitaciones, mareo, taquicardia	Compensado
15-25% (1000-1500 ml)	Caída ligera	Debilidad, sudoración, taquicardia	Leve
25-35% (1500-2000 ml)	70-80 mmHg	Agitación, palidez, oliguria	Moderado
35-45% (2000-3000 ml)	50-70 mmHg	Colapso, dificultad respiratoria, anuria	Severo

Fuente: Devine P. Hemorragia Obstétrica. Semin Perinatol. 2009 Apr; 33 (2):76-81.

4.1.2. Antecedentes históricos

En India, la esposa preferida del Shah Jahan, (emperador de principios del siglo XVII), la emperatriz Mumtaz Mahal, falleció en su décimo cuarto parto debido a una hemorragia obstétrica, en el año de 1631. El emperador dedicó el resto de su vida a la construcción de la tumba de su esposa, el Taj Mahal, el cual requirió más de 20.000 obreros y 20 años para su terminación (Canchila 2009; Martínez 2010).

Por contrapartida en Suecia, en la misma década de la muerte de Mumtaz, se creó el Colegio Médico que en 1749 estableció el primer registro vital europeo, cuya infraestructura mejoró la educación y el entrenamiento de médicos y enfermeras, y creó un sistema de registro,

que fueron responsables de la disminución de la mortalidad materna de 900 a 230 por 100.000 habitantes, entre 1751 y 1900 (Hogberg 2004).

Históricamente, Credé fue el primero en introducir el manejo activo del tercer periodo del parto y si era necesario tracción delicada de la placenta. Dos factores importantes emergieron para la reducción de la muerte materna después de 1930: la introducción de la ergometrina y las transfusiones de sangre facilitadas por los equipos de urgencia obstétrica (Canchila 2009).

Ya en la actualidad, el problema de la hemorragia obstétrica es un tema de gran interés sobre todo en países desarrollados, tanto es así que en 1997, con motivo de la inauguración del congreso de la FIGO en Copenhague, y haciendo referencia a la hemorragia postparto, el presidente de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia dijo: “Las mujeres no están muriendo por enfermedades que no podamos tratar; están muriendo porque las sociedades no han tomado aun la decisión de si esas vidas valen la pena ser salvadas” (Martínez 2010).

4.1.3. Epidemiología

La mortalidad materna global alcanza 530.000 casos anuales, y una cuarta parte es consecuencia de hemorragias obstétricas. Se estima que en el mundo mueren unas 140.000 a 166.000 mujeres por año a causa de hemorragia obstétrica, es decir, una mujer cada cuatro minutos. La hemorragia postparto ocurre en aproximadamente 4% de los partos vaginales y 6% de cesáreas, con una mortalidad de 1/1.000 en países en

vías de desarrollo, y de estos casos el 75 al 90 % corresponden a atonías uterinas (Martínez 2010, Vimala 2006).

La hemorragia posparto (HPP) representa una seria emergencia obstétrica y es una causa significativa de morbilidad y mortalidad materna. En los Estados Unidos, el sangrado que sigue al parto es responsable de más del 4% de las muertes maternas. Se han reportado mayores tasas de mortalidad en países no desarrollados y en algunas áreas rurales de los países desarrollados (Morgan 2004).

La hemorragia postparto es la causa más importante en todo el mundo de admisión en la unidad de cuidados intensivos maternos (Postpartum hemorrhage ACOG 2006; Leduc 2010; Karlsson 2009).

Aunque las muertes por hemorragia postparto en el mundo occidental han disminuido drásticamente en los últimos años, sigue siendo una de las principales causas de muerte asociado al embarazo incluso en los Estados Unidos, Francia y el Reino Unido (Oyelese 2010). Estudios de población en Canadá y Australia demostraron un aumento en la incidencia de hemorragia postparto durante la última década. Por otra parte, en los últimos años una serie de cambios en la práctica obstétrica en los Estados Unidos, pueden haber contribuido a un mayor riesgo de hemorragia postparto, estos factores incluyen, un aumento en la tasa de cesáreas, una mayor proporción de gestaciones múltiples, y mujeres embarazadas a edades avanzadas (Bateman 2010).

Los esfuerzos para determinar la incidencia de la hemorragia postparto se ven dificultados por dos aspectos: la falta de una definición universal para esta condición y la inexactitud en la estimación clínica de pérdida de sangre durante el parto o cesárea. Además, las tasas de hemorragia postparto varían ampliamente dependiendo de los patrones de práctica y las características tanto del proveedor como la paciente. Por ejemplo, las tasas de cesáreas, que varían mucho según las regiones, es probable que repercutan en las tasas de hemorragia postparto (Oyelese 2010).

Es importante destacar que la hemorragia posparto generalmente se clasifica como primaria o secundaria. La hemorragia primaria ocurre en las primeras 24 horas después del parto y la secundaria se produce entre las 24 horas y 6-12 semanas después del parto. Las causas o el origen de la hemorragia postparto primaria y secundaria suelen ser diferentes (Cuadro 3) (Postpartum hemorrhage ACOG 2006; Oyelese 2010).

CUADRO 3. ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO

<i>ETIOLOGIA DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO</i>
<p><i>Primaria:</i></p> <p>Atonía uterina</p> <p>Placenta retenida (ácreta)</p> <p>Defectos en la coagulación</p> <p>Inversión uterina</p>

Secundaria

Subinvolución uterina

Productos de la concepción retenidos

Infección

Defectos de la coagulación

Fuente: Postpartum hemorrhage. ACOG Practice Bulletin No. 76.
American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol
2006;108 (4):1039–47.

4.1.4. Incidencia de la hemorragia postparto

Carroli y colaboradores realizaron una revisión sistemática de las bases de datos de diferentes regiones de todo el mundo. Ellos utilizaron la definición de hemorragia postparto como la pérdida mayor de 500 mL de sangre, y hemorragia postparto severa con pérdidas mayores a 1000 mL. Después de la eliminación de los estudios que utilizaron las definiciones incorrectas, estos autores, con 224 bases de datos, encontraron una prevalencia global de 6.09% [IC 95% 6.06 - 6.11]. Sin embargo, cuando la pérdida de sangre se midió objetivamente, la tasa fue del 10.6%. Las tasas fueron de solo la mitad cuando el método de medición del sangrado no fue especificado, en consecuencia se cree que hay una subestimación de las pérdidas cuando la valoración es subjetiva. Estos autores también encontraron una prevalencia de hemorragia severa de 1,86% (IC 95% 1.82-1.90) de la misma manera, la prevalencia fue de casi el doble cuando la medida fue objetiva (3,04%, 95% IC, 2,90-3,17) (Carroli 2008).

En un estudio de cohorte prospectivo, que incluyó a 11323 partos vaginales en 24 maternidades de dos países de América Latina (Uruguay y Argentina), Sosa y colaboradores encontraron que la hemorragia postparto leve complica el 10.8% de los embarazos, mientras que la hemorragia severa se produjo en el 1.9% de los partos vaginales. La pérdida de sangre en este estudio fue valorada objetivamente (Sosa 2009).

Geller y colaboradores, en su estudio de 1620 mujeres habitantes de zonas rurales de la India, encontraron que la hemorragia postparto se produjo en el 9.2% de las mujeres y esta tasa disminuyó al 6.4% en aquellas mujeres que recibieron misoprostol para manejo del tercer periodo del parto. Sin embargo hay muchas diferencias en la incidencia encontrada en varios estudios, así, un estudio basado en la población de 3464 mujeres nulíparas de Holanda encontró una tasa alta de hemorragia postparto (definida como la pérdida de sangre > 500 mL) de 19%, mientras que perdidas mayores de 1500 mL ocurrieron en el 4.2%. Es de destacar que la pérdida de sangre en este estudio se basó en la estimación visual, el peso de las gasas usadas y la medición de lo obtenido en el recipiente de recolección. En contraste el estudio retrospectivo de Sheiner y colaboradores que incluyó a 154311 embarazos en el sur de Israel, encontró que la hemorragia postparto complicó sólo al 0,4% de estos (Oyelese 2010).

Pocos datos existen con respecto a la hemorragia postparto secundario o tardío, que se produce más allá de las 24 horas del parto, sin embargo, el estudio retrospectivo de Hoveyda y MacKenzie de 132 casos de hemorragia postparto secundaria durante un periodo de tres años, estimó que esta complicación se produjo en el 1% de los partos (Hoveyda 2001).

4.1.5. Epidemiología de la hemorragia postcesárea

El parto por cesárea es acompañado comúnmente por una sustancial pérdida de sangre, en promedio de 900 a 1000 mL, en comparación con 300 a 500 mL durante un parto vaginal. Los cambios fisiológicos normales del embarazo añaden entre 1.200 y 1.600 mL de plasma en el volumen intravascular materno y una pérdida de 1.000 mL es generalmente bien tolerado en embarazos de bajo riesgo sin complicaciones. La atonía uterina y el sangrado de las incisiones quirúrgicas son los mayores contribuyentes para este sangrado excesivo (Combs 1991; Magann 2005).

En un estudio de transfusiones sanguíneas obstétricas, Kamani y colaboradores encontraron que las pacientes sometidas a cesárea consumieron el 67% de las unidades hematológicas, a pesar de que solo representaban el 21% de los partos (Combs 1991).

Magann y colaboradores, analizaron un total de 1844 cesáreas electivas y 2993 no electivas realizadas en un hospital de Australia durante un periodo de 4 años. La tasa de hemorragia postparto en cesáreas emergentes (6.75%) fue mayor que en cesáreas electivas (4.84%, p

0,007), con diferencias estadísticamente significativas. De esta manera se observó que la realización de una cesárea de emergencia es un factor de riesgo para hemorragia excesiva (Magann 2005).

4.1.6. Estadísticas de hemorragia postparto y postcesárea en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito.

En el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito durante el año 2006, en el que entra a funcionar la Unidad de Cuidados Intensivos Maternos, se reportaron 7 defunciones, de las cuales 3 se debieron a atonía uterina y hemorragia postparto, equivalente al 42% de las defunciones. En estadísticas del año 2010 se registraron 13 defunciones maternas de las cuales 3 tuvieron como causa principal o adyuvante la hemorragia obstétrica (23%) (Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora 2010). Estos datos nos indican un descenso de las muertes causadas por hemorragias postparto-cesárea, sin embargo sigue siendo la principal causa de mortalidad en esta institución.

De la misma manera durante el año 2010 de los 11618 partos y 3877 cesáreas realizadas en esta casa de salud, 41 terminaron en histerectomías obstétricas, las mismas que tuvieron como causa directa o indirecta la hemorragia obstétrica y específicamente atonías uterinas no controlables, esto significa que el 0,2% de partos y cesáreas terminaron en este procedimiento. (Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora 2010).

4.1.7. Factores de riesgo

Conocer los factores de riesgo que conllevan a la hemorragia postparto es de vital importancia ya que permite identificar a las pacientes que tienen un riesgo aumentado para tomar las medidas adecuadas orientadas a evitar un sangrado excesivo. En la hemorragia postparto o postcesárea el principal mecanismo por el cual el sangrado se detiene es la contracción del músculo uterino (Oyelese 2010). El útero se compone de una red única de fibras musculares entrelazadas por las cuales pasan vasos sanguíneos que irrigan el lecho placentario. La contracción del miometrio es la principal fuerza motriz para producir la separación de la placenta y la hemostasia a través de la constricción de estos vasos sanguíneos. Este mecanismo de ahorro de sangre se conoce como suturas fisiológicas. El aumento fisiológico de los factores de coagulación durante el trabajo de parto ayuda a controlar la pérdida de sangre después de la separación de la placenta. (Mousa 2007).

En la literatura se describen múltiples factores de riesgo de hemorragia postparto (Cuadro 4), que incluyen la prolongación del trabajo de parto, macrosomía fetal, parto múltiple e historia de hemorragia posparto. Sin embargo, la hemorragia postparto ocurre principalmente en mujeres sin factores de riesgo, por lo que los médicos deben estar preparados para manejar esta condición en cada parto (Cabrera 2010; Anderson 2008).

CUADRO 4. FACTORES DE RIESGO DE HEMORRAGIA POSTPARTO

<i>FACTORES DE RIESGO PARA HEMORRAGIA POSTPARTO</i>
Labor de parto prolongada

Labor rápida

Conducción de la labor

Antecedente de hemorragia postparto

Preeclampsia

Sobredistensión uterina (macrosomía, gemelares, polihidramnios)

Cesárea

Mujeres asiáticas o hispanas

Corioamnionitis

Fuente: Postpartum hemorrhage. ACOG Practice Bulletin No. 76.
American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol
2006;108 (4):1039–47.

Los libros de texto de obstetricia enumeran diversos predisponentes, sin indicar su importancia o frecuencia relativa. Varios artículos han estudiado los determinantes de la hemorragia post-parto, de acuerdo con estos ensayos la hemorragia postparto en partos vaginales es más común en: nulíparas, multíparas, trabajo de parto prolongado o conducido, preeclampsia, embarazo múltiple, raza asiática o hispana y placenta retenida (Sosa 2009).

Naef R. y colaboradores de la Universidad de Mississippi realizaron un estudio retrospectivo con el fin de identificar y cuantificar los factores de riesgo que pueden predecir hemorragia durante el parto abdominal (cesárea). En un periodo de 2 años analizaron 1610 mujeres sometidas a cesárea, de las cuales 127 (7.9%) tuvieron hemorragia (definida según los criterios de la OMS), y se compararon con 127 mujeres sometidas a

cesárea durante el mismo periodo pero que no desarrollaron hemorragia excesiva. Dentro de los resultados, estos autores encontraron que las mujeres con preeclampsia (OR 3.6; IC 95% 1.8-7.4) labor prolongada (4.4, IC 95% 1.4-13.7) antecedente de hemorragia postparto (OR 8.4; IC 95% 1.9-37.4) y obesidad con peso mayor a 250 lb (OR 13.1; IC 95% 1.7-102.7) fueron factores de riesgo estadísticamente significativos de sangrado importante durante la cesárea. Adicionalmente encontraron que la combinación de dos o más de estos factores fueron asociados a un marcado riesgo, con OR mayor de 18.4 (Naef 1994).

Combs, Murphy y Laros desarrollaron un trabajo de casos y controles para determinar los factores de riesgo de hemorragia en cesárea. De las 3052 cesáreas que analizaron, se encontró que la hemorragia ocurrió en 196 casos (6.4%), a su vez, en estas pacientes los factores que tuvieron una asociación estadísticamente significativa para el sangrado fueron: administración de anestesia general (OR 2.94), corioamnionitis (OR 2.69), preeclampsia (OR 2.18), labor de parto prolongada (OR 2.40), prolongación del segundo estadio del parto (OR 1.90) y mujeres hispanas (OR 1.82). De la misma manera la realización de una histerotomía clásica tuvo una pequeña pero significativa relación (OR 1.06). En este estudio otros factores como cesárea previa, paridad, edad gestacional no tuvieron asociación significativa (Combs 1991).

De la misma manera Kolas, Oian y Egil en su estudio caso-control en Noruega con 2778 mujeres que cursaban embarazos únicos y fueron

sometidas a cesárea, buscaron determinar los factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia en el periodo perioperatorio. Fueron analizadas por separado las cesáreas electivas y de emergencia y fueron comparadas mujeres que tuvieron sangrados transcesárea >1000 mL versus los controles que tuvieron sangrados < de 500mL. La prevalencia de la pérdida excesiva de sangre difirió entre las mujeres sometidas a cesáreas de elección (2.1%) y de emergencia (3.3%). De los factores analizados, solo la placenta previa (OR 19.7, IC 95% 5.4-72.2) y un feto en posición transversa (OR 0.9, IC 95% 0.9-26.5) fueron los únicos factores de riesgo para pérdida de sangre en las operaciones electivas, mientras que la placenta previa (OR 8.4, IC 95% 2.4-29.9), desprendimiento de placenta (OR 2.0, IC 95% 2.0-14.5), intervenciones para lograr la dilatación cervical completa (OR 3.2, IC 95% 1.4 a 7.1) y elevado índice de masa corporal (OR 3.4, IC 95% 1.06 a 7.02) fueron riesgos significativos para las operaciones de emergencia (Kolas 2010).

En un estudio grande realizado por Maggan y colaboradores, se estudiaron 1844 mujeres sometidas a cesárea electiva y 2933 a cesárea de emergencia durante un periodo de 4 años. Estos autores encontraron una incidencia de hemorragia postcesárea del 6.75% para cesáreas de emergencia y 4.84% cuando se trató de cesáreas electivas. Factores de riesgo para la hemorragia postparto después de una operación electiva incluyeron leiomiomas, trastornos hematológicos, placenta previa, hemorragia preparto, parto prematuro y anestesia general. Para cesárea no electiva los factores de riesgo significativos fueron trastornos

hematológicos, retención placentaria, transfusión antes del parto, hemorragia preparto, placenta previa, anestesia general, macrosomía fetal (OR 1.5) (Magann 2005).

4.1.8. Prevención de la atonía uterina

Debido a que cerca del 90 % de las HPP se deben a atonía uterina y con el objetivo de disminuir la incidencia de la misma, se aconseja el manejo activo del tercer periodo del trabajo de parto, lo cual reduce la incidencia de hemorragia en más del 40 % y disminuye la pérdida hemática en un 31% comparado con el alumbramiento manual (Martínez 2010). La evidencia actual sugiere que el manejo activo del tercer período del parto disminuye la incidencia de la hemorragia postparto, alumbramiento prolongado, necesidad de transfusión sanguínea y anemia materna, cuando se le compara con el manejo expectante. El manejo activo del tercer período consiste en la administración de un oxitócico inmediatamente después del parto, el masaje uterino y la tracción controlada del cordón umbilical para la expulsión de la placenta. El manejo activo incluía originalmente la ligadura y corte temprano del cordón umbilical, sin embargo, esta práctica está siendo abandonada, porque la evidencia actual muestra que se asocia con anemia neonatal y disminución en el volumen corpuscular medio, hierro corporal total y ferritina a los 6 meses de edad, en recién nacidos de término, así como incremento en la necesidad de transfusión neonatal y hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros (Faúndes 2007).

En todo el mundo, la cesárea es la operación mayor más frecuente que se realiza en mujeres. El método de alumbramiento de la placenta es un procedimiento que puede contribuir al aumento o la disminución de la morbilidad en cesárea. Se han descrito diferentes métodos para el alumbramiento de la placenta durante la cesárea: 1) drenaje de la placenta con alumbramiento espontáneo 2) tracción del cordón y 3) extracción manual. En el drenaje de la placenta se deja sin pinzar el final del cordón umbilical y la placenta alumbra espontáneamente a través de la incisión uterina, este método no es muy utilizado. Los dos métodos utilizados con mayor frecuencia son la tracción del cordón umbilical que incluye la tracción suave del cordón con masaje uterino externo después que se ha administrado un oxitócico.

La extracción manual se realiza mediante un desprendimiento suave con una mano enguantada para separar la placenta de su sitio de implantación. Algunos obstetras practican con frecuencia la extracción manual ya que la consideran una manera más rápida de lograr el alumbramiento de la placenta. El proceso de extracción manual de la placenta puede provocar mayor hemorragia y la introducción de una mano potencialmente contaminada en el útero puede aumentar el riesgo de infección (Anorlu 2008).

En la revisión sistemática de Anorlu Rose y colaboradores publicada en Cochrane se incluyeron 15 estudios (4694 mujeres). Hubo heterogeneidad significativa en los resultados relacionados con la

duración de la cirugía, las pérdidas de sangre y los resultados hematológicos. En dos ensayos en los cuales la tracción del cordón se combinó con masaje uterino se encontró una disminución de la pérdida de sangre. La extracción manual de la placenta se asoció con más endometritis (RR 1.64; IC del 95%: 1.42 a 1.90; 4134 mujeres, 13 ensayos); más pérdida de sangre (diferencia de medias ponderada [DMP] 94.42 mL, IC del 95% 17.19 a 171.64; 2001 mujeres, ocho ensayos); más mujeres con pérdida de sangre > 1000 mL (RR 1.81; IC del 95%: 1.44 a 2.28; 872 mujeres, dos ensayos); un menor hematocrito después del parto (DMP -1.55%; IC del 95%: -3,09 a -0,01; 384 mujeres, dos ensayos); una mayor reducción del hematocrito después del parto (%) (DMP 0.39; IC del 95%: 0.00 a 0.78; 1777 mujeres, cinco ensayos); una mayor duración de la estancia hospitalaria (días) (DMP 0.39 días, IC del 95%: 0.17 a 0.61; 546 mujeres, tres ensayos).

Por lo tanto, el alumbramiento de la placenta mediante la tracción del cordón durante la cesárea tiene más ventajas comparado con la extracción manual. (Anorlu 2008).

4.1.9. Manejo de la atonía uterina

La atonía uterina es un problema grave que requiere de tratamientos eficaces para evitar recurrir a una histerectomía, a menudo el último recurso. Las opciones de tratamiento precoz incluyen fármacos para aumentar las contracciones musculares (como ergometrina, oxitocina y prostaglandinas), técnicas quirúrgicas (como anudamiento o bloqueo de la

arteria uterina), intervenciones radiológicas (como el bloqueo de la arteria uterina mediante espumas de gel) y fármacos hemostáticos (como el ácido tranexámico y el factor VII activado recombinante) (Mousa 2007).

4.2. Manejo clínico de la atonía uterina

4.2.1. Masaje uterino

El masaje se realiza colocando una mano en la vagina que es empujada contra el cuerpo del útero, mientras que la otra mano comprime el fondo desde arriba a través de la pared abdominal (Gráfico 8). La cara posterior del útero recibe un masaje con la mano abdominal y la cara anterior con la mano vaginal. Esta maniobra puede también ser reproducida de manera similar durante la cesárea, siendo incluso mas sencilla porque se puede realizar masaje directamente sobre las caras anterior y posterior del útero expuesto. (Anderson 2007).

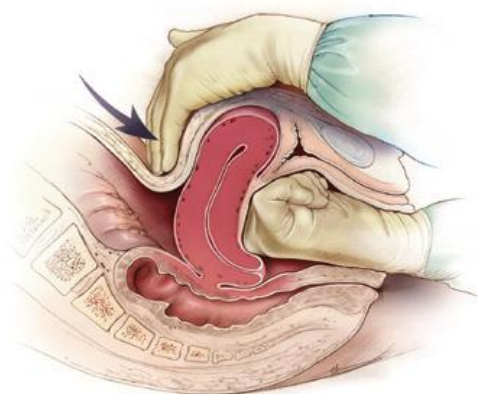


Gráfico O 8. Técnica de masaje uterino bimanual en anatomía uterina

Fuente: Anderson J, Etches D. Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage. American Family Physician. 2007 March; 75 (6): 875-82.

4.2.2. Administración de uterotónicos

Para corregir la atonía además de realizar un masaje manual del útero, simultáneamente se administran de forma secuencial fármacos uterotónicos:

a) Oxitocina. 10 U IM ó 10-40 U/l en dilución. Es la terapéutica de primera elección en la actualidad. Es conveniente mantener la perfusión durante las siguientes 4-6 horas para mantener la eficacia.

b) Metilergonovina. 0,25 mg IM ó 0,125 mg IV cada 5 minutos (máximo de 5 dosis). Contraindicado en pacientes hipertensas y preeclámpticas. Normalmente se usa como coadyuvante de la oxitocina en caso de que ésta fuera insuficiente.

c) Prostaglandina E₁ o Misoprostol. 800 o 1000 µg por vía rectal, puede administrarse en pacientes con HTA. Produce efectos secundarios dosis-dependiente como temblor y fiebre (Karlsson 2009).

La administración de fármacos uterotónicos durante la cesárea es una intervención importante para prevenir la atonía uterina, la oxitocina ha sido el agente de primera línea, pero en ciertos casos en los que se

produce desensibilización de sus receptores los agentes de segunda línea pueden ser necesarios (Dyer 2010).

Varios estudios han investigado la utilidad de la oxitocina para el manejo activo del tercer periodo del parto vaginal para prevenir la hemorragia postparto. En cambio en cesárea no existen criterios uniformes, los regímenes de dosis son muy variados y parecen ser empíricos. Generalmente se han usado 10 UI intramurales y simultáneamente oxitocina en infusión endovenosa. Con relación al uso de oxitocina intramural, no se han observado diferencias en el sangrado intra y posoperatorio al compararlo con placebo; por lo que no aporta beneficios, incrementa los costos y se expone la paciente a efectos secundarios potenciales. La oxitocina en bolo endovenoso puede causar hipotensión, náuseas y vómitos; además, tiene un efecto antidiurético que se puede asociar con retención hídrica y edema pulmonar; estos efectos son observados en casos de infusiones prolongadas (Benítez Guerra 2005).

Las dosis empleadas en infusión endovenosa durante la cesárea oscilan entre 5 y 30 UI, complementando con dosis adicionales o con otros fármacos uterotónicos, de ser necesario. Asimismo, la velocidad de infusión no está claramente establecida y se observa con frecuencia una tendencia a incrementar las dosis de oxitocina. Este incremento en la dosis no necesariamente representa una disminución de la pérdida sanguínea y eventualmente puede producir efectos deletéreos en las pacientes (Benítez Guerra 2005).

La propuesta de usar el misoprostol, como alternativa a la oxitocina, se basa en que estimula una fuerte contracción uterina en forma rápida. Además, tiene un excelente perfil de seguridad, es estable en climas cálidos y es de bajo costo (Faúndes 2007). En un estudio prospectivo observacional con 237 mujeres a quienes se administró 600 µg de misoprostol oral inmediatamente después del pinzamiento del cordón, se registró una pérdida estimada de sangre de 500 mL o más en el 6% de las mujeres evaluadas (Goldberg 2001).

Actualmente, se informó que el misoprostol oral es efectivo para reducir la pérdida de sangre intraoperatoria durante el parto por cesárea, con el inconveniente que las píldoras deben ser ingeridas por la paciente durante la cirugía, sin embargo el misoprostol oral se puede administrar sin tener en cuenta restricciones en la ingesta oral (Hamm 2005).

En la revisión sistemática de Gülmezoglu y colaboradores se encontró que el misoprostol oral (siete ensayos, 2849 mujeres) o el misoprostol sublingual (RR 0.66; IC 0.45 a 0.98; un ensayo, 661 mujeres) en comparación con placebo pueden ser efectivos para reducir la HPP grave y la transfusión de sangre (RR 0.31; IC del 95%: 0.10 a 0.94; cinco ensayos de misoprostol oral, 3519 mujeres). El uso de uterotónicos adicionales fue menor cuando se usó el misoprostol en cuatro de seis ensayos. Dentro de esta revisión se incluyó al ensayo de Guinea-Bissau usando 600 µg de misoprostol sublingual y demostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la HPP grave (RR 0.66;

IC del 95%: 0.45 a 0.98; 37/330 versus 56/331). El misoprostol oral combinado con oxitocina fue más efectivo que el placebo y la oxitocina en la reducción de la HPP grave (RR 0.38; IC del 95%: 0.15 a 0.97) y la HPP (RR 0.44; IC del 95%: 0.23 a 0.84). El uso de misoprostol se asocia con aumentos significativos de temblor y una temperatura de 38 grados Celsius. El misoprostol oral o sublingual en una dosis de 600 mcg muestra resultados prometedores en comparación con el placebo para reducir la pérdida de sangre después del parto (Gülmezoglu 2007).

4.2.3. Consecuencias de la hemorragia postparto

Las consecuencias más importantes de la hemorragia postparto severa incluyen: shock hipovolémico, coagulopatía intravascular diseminada (CID), insuficiencia renal, insuficiencia hepática y el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

En países de bajos ingresos el estado nutricional deficiente, la falta de acceso al tratamiento, la carencia de cuidados intensivos adecuados y deficientes instalaciones de los bancos de sangre, son otros factores que contribuyen o conducen a la elevada morbilidad y mortalidad. Además como no hay una definición universalmente aceptada de la HPP, la exacta incidencia de complicaciones es desconocida (Mousa 2007).

CAPITULO V

5. CESÁREA

5.1. Introducción

La palabra cesárea no tiene un origen claramente establecido. Existe una teoría que asociaría su origen al nacimiento de Julio César pero esto es poco probable porque en aquella época la mortalidad materna era prácticamente del 100% y su madre vivió varios años más. Por lo tanto lo más aceptable es que la etimología derivaría del verbo en latín cortar: “caedere”. También es posible que la palabra venga de la ley romana Lex Regis por la que se ordenaba realizar la cesárea posmortem para que la madre y el hijo puedan ser enterrados por separado, históricamente esta ley se denominaba Lex Cesarie (Cunningham 2006). La técnica de la operación cesárea fue descrita como procedimiento médico por Mariceau recién en el siglo XVII, donde se practicaba sólo una histerotomía corporal de salvataje en casos excepcionales y con alta tasa de mortalidad.

En 1876 un profesor italiano recomendó la histerectomía combinada con la cesárea para prevenir la hemorragia uterina y prevenir la infección sistémica. Esta técnica se mantuvo hasta 1882 en que Max Sanger introdujo la sutura de la histerotomía. Latzko realizó en 1908 la primera cesárea extra peritoneal como forma de prevenir las peritonitis

postoperatorias. En 1912 Kronig, realizó la primera incisión segmentaria vertical y en 1925 Kerr describe la técnica actual de histerotomía segmentaria transversal (Bajo Arenas 2007).

5.1.1. Definición de cesárea

Es el acto quirúrgico mediante el cual se extrae el feto y la placenta a través de una incisión en el útero y pared abdominal. Se excluye de esta definición a la extracción del feto libre en la cavidad abdominal como consecuencia de la rotura uterina o de un embarazo ectópico (Bajo Arenas 2007).

5.1.2. Indicaciones para cesárea

La indicación de la operación cesárea se debe realizar cuando el parto vaginal no es posible o cuando este conlleva mayor riesgo materno-perinatal.

Se puede clasificar según el momento de la decisión en:

- a) Programada. Cuando durante el control del embarazo se ha establecido una causa que hace imposible el parto por vía vaginal.
- b) De Urgencia. Cuando se altera la progresión del trabajo de parto o se presenta alguna patología que implica un riesgo materno fetal mayor que la cirugía por sí misma. (Ministerio de Salud Pública 2008)

Según la magnitud del riesgo materno fetal:

- a) Absolutas. Siempre se deberán resolver por vía alta. Ej.: placenta previa oclusiva total, dos o más cesáreas anteriores, presentación transversa, etc.
- b) Relativas. Dependiendo de las circunstancias, el equipamiento, la experiencia del médico, etc. Ej.: presentación podálica. (Ministerio de Salud Pública 2008)

Según el origen de la causa (Ministerio de Salud Pública 2008):

a) Maternas:

- Cicatriz uterina previa, por cirugía uterina debida a miomatosis, malformación uterina, reparación de rotura uterina.
- Dos o más cesáreas anteriores, el riesgo de ruptura uterina es de tres veces más en las pacientes con dos o más cicatrices uterinas, por lo que con este antecedente se recomienda la vía alta.
- Cesárea corporal previa.
- Plastia vaginal, debido a pérdida de la anatomía lograda con la cirugía al someter a la paciente al trabajo de parto.
- Estrechez pélvica por pelvimetría interna.
- Tumor previo: mioma cervical o ístmico, placenta previa.
- Cáncer cervical: riesgo de propagación, rotura, etc.
- Patologías sistémicas graves: insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, glaucoma.
- Hernias abdominales, inguinales grandes.

- Herpes genital activo: por el alto riesgo de infección herpética neonatal.

b) Fetales:

- Distocias de presentación (transversa, podálica) o de variedad de presentación (cara con mentón posterior, frente).
- Aumento de volumen fetal total (macrosomía) o parcial (hidrocefalia, mielomeningocele, onfalocele, ascitis fetal, etc.)
- Restricción de crecimiento más compromiso del bienestar fetal en el período de dilatación o sin trabajo de parto.
- Enfermedad hemolítica grave
- Púrpura trombocitopénica autoinmune
- Compromiso del bienestar fetal

c) Ovulares:

- Placenta previa oclusiva total
- Desprendimiento normo-placentario
- Procidencia de cordón umbilical
- Infección ovular con malas condiciones obstétricas.

d) Materno-fetales:

- Desproporción feto-pélvica
- Riesgo de contagio en madre HIV positiva. La cesárea antes del trabajo de parto y la rotura de membranas ("cesárea electiva" o "CE") se ha introducido como una intervención para la prevención de la transmisión materno-infantil (TMI) del VIH-1.

Entre las mujeres infectadas por VIH-1 que no recibían antirretrovirales (ARV) durante el embarazo o que sólo recibían zidovudina, se encontró que la CE era eficaz para la prevención de la TMI del VIH-1 (Read 2008).

5.1.3. Preparación para la operación cesárea

Independiente del tipo de cesárea que se realice (electiva o de urgencia) y de la causa que motivó la indicación del procedimiento, es recomendable cumplir con el siguiente protocolo:

Preparación general:

- Informar a la paciente las razones por las cuales su caso amerita este tipo de intervención. Con este motivo el grupo Cochrane realizó una revisión sistemática en donde se encontró que existen dos razones para proporcionar a las mujeres información basada en la evidencia acerca de la cesárea: 1) Ayudar a las mujeres a que comprendan sus necesidades de atención cuando se someten a una cesárea, y, 2) Ayudar a las mujeres a tomar una decisión con respecto a la cesárea (Horey 2008).
- Tener elementos que nos aseguren la madurez, presentación y estimación de peso fetal (edad gestacional segura, control del embarazo, ecografías, etc.).

- Evaluación preoperatoria (hematocrito, hemoglobina, pruebas de coagulación, etc.) y eventual corrección de parámetros alterados (Ministerio de Salud Pública 2008).

Preparación preoperatoria:

- Ayuno de por lo menos 8 horas en cesáreas electivas (principalmente si se opera con anestesia general) (Bajo Arenas 2007)
- Preparación física general: rasurado del vello abdominal y pubiano.
- Lavado quirúrgico de manos para reducir la infección del sitio quirúrgico, la antisepsia quirúrgica de las manos destruye los microorganismos transitorios e inhibe el crecimiento de microorganismos residentes. Se realizó una revisión sistemática para determinar los efectos de la antisepsia quirúrgica de las manos en donde se determinó que no hay evidencia que sugiera que un alcohol en particular es mejor que otro para el frote de las manos. El gluconato de clorhexidina en el lavado de manos es más eficaz que la povidona yodada en términos de reducción del número de unidades formadoras de colonias (UFC) en las manos y no hay evidencia sobre el uso de cepillos y esponjas en el lavado de manos (Tanner 2008).

- Evacuación vesical mediante instalación de sonda Foley o Nelaton con técnica aséptica, para evitar el ascenso vesical que reduce el campo quirúrgico y expone a la vejiga a traumatismos intraoperatorios.
- Asepsia abdomino-perineal con povidona yodada (Bajo Arenas 2007).

5.1.4. Anestesia regional versus general para la cesárea

La cesárea es una operación que requiere de una anestesia efectiva, que puede ser regional (epidural o espinal) o general.

La anestesia regional se refiere al uso de soluciones anestésicas locales para producir áreas circunscritas de pérdida de la sensibilidad. Los tipos de anestesia regional que se utilizan para la cesárea (es decir, anestesia espinal [subaracnoidea] y epidural [extradural]) incluyen la infiltración de un agente anestésico local, generalmente la bupivacaína (Afolabi 2008).

La anestesia espinal y epidural causan una considerable disminución de la presión arterial materna, que puede afectar tanto a la madre como al feto, y ser peligrosa cuando la mujer presenta una complicación hemorrágica. Además, están contraindicadas en mujeres con trastornos de coagulación, ya que la inserción del bloqueo podría precipitar una hemorragia. Pueden causar cefalea grave posterior a la punción de la duramadre, aunque la incidencia de este hecho se ve reducida en la actualidad por el uso de agujas especiales. Las ventajas de la anestesia regional incluyen la reducción de la incidencia de complicaciones

anestésicas generales y el contacto temprano entre la madre y el recién nacido, ya que la madre permanece despierta durante el procedimiento (Afolabi 2008).

Específicamente, la anestesia espinal y epidural son similares con respecto a sus perfiles de seguridad, pero con algunas diferencias. La anestesia espinal tiene un inicio más rápido de acción y requiere menos dosis del fármaco, pero causa más episodios de hipotensión que la epidural.

El efecto sobre los recién nacidos no es tan claro, ya que algunos estudios no presentaron diferencias en el resultado neonatal y otros sostuvieron que el resultado neonatal es mejor con la anestesia regional que con la general (Afolabi 2008).

El Grupo Cochrane realizó una revisión sistemática en donde se comparan los efectos de la anestesia regional con los de la anestesia general en la cesárea, en esta revisión se incluyeron 16 ensayos con 1586 mujeres. En las mujeres que recibieron anestesia epidural o anestesia espinal se observó una pérdida sanguínea más baja, aunque este hecho no se tradujo en una reducción de la necesidad de transfusión sanguínea. No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de Apgar neonatales de 6 o menos ni de 4 o menos al minuto y a los cinco minutos, ni en la necesidad de reanimación neonatal con oxígeno. Aparentemente, la anestesia epidural es superior a la general en cuanto a la media de las puntuaciones de Apgar al minuto y a

los cinco minutos. Con respecto a los resultados neonatales, el pH de la arteria umbilical no pareció afectado por el método de anestesia cuando las indicaciones para la cirugía no fueron urgentes. Si bien el pH de la vena umbilical pareció verse favorecido por el uso de anestesia epidural, las diferencias entre el pH de la arteria umbilical y el pH de la vena umbilical que se hallaron en esta revisión pueden no ser clínicamente significativas (Afolabi 2008).

El tiempo para solicitar la analgesia, que es un índice de los requisitos del dolor posoperatorio, fue más prolongado cuando se administró anestesia epidural. Probablemente, este hecho se deba a que los fármacos administrados en el espacio epidural duran más tiempo y el catéter epidural puede dejarse colocado y utilizarse durante varias horas después de la cirugía. No hay suficientes pruebas de esta revisión para indicar la superioridad de la anestesia regional o de la anestesia general en cuanto a los principales resultados maternos o neonatales (Afolabi 2008).

5.1.5. Tiempos operatorios y técnica quirúrgica

Básicamente, la operación Cesárea consiste en la exposición del útero mediante el acceso a la cavidad abdominal a través de la pared abdominal. Se abre la membrana que recubre el abdomen (peritoneo) y generalmente también se accede al peritoneo que recubre el útero. La vejiga se aparta del útero para reducir las posibilidades de que se lesione durante la operación. A continuación, se practica una incisión en el útero y

se extraen el niño y la placenta. Para lograr una hemostasia adecuada, se cierra el músculo uterino y luego se cierra la pared abdominal. Existen muchas maneras posibles de realizar una cesárea, y las técnicas quirúrgicas para realizarla varían.

Las técnicas utilizadas dependen de varios factores, entre los que se incluyen la situación clínica y las preferencias del cirujano (Anderson 2008).

5.1.6. Incisiones quirúrgicas abdominales

Se han utilizado diversas incisiones abdominales, éstas incluyen incisiones verticales (línea media y paramediana) e incisiones transversas (Pfannenstiel, Maylard, Cherney, Joel-Cohen). El tipo de incisión utilizada puede depender de muchos factores, incluida la situación clínica y las preferencias del cirujano (Mathai 2008).

Tradicionalmente se han utilizado las incisiones verticales para el parto por cesárea, aquí se practica una incisión de la piel en la línea media entre el ombligo y la sínfisis pubiana. Se hace una incisión de la vaina de los rectos y el peritoneo en la línea media. Esta área es menos vascular. Las incisiones verticales de la línea media subumbilical tienen la presunta ventaja de la velocidad de la entrada abdominal y menos hemorragia. Una incisión vertical de la línea media se puede extender hacia arriba si se necesita más espacio para el acceso. Las desventajas de una incisión vertical de la línea media incluyen el riesgo mayor de dehiscencia

postoperatoria de la herida y la aparición de eventración, además desde el punto de vista cosmético la cicatriz es menos aceptable (Mathai 2008).

En la incisión paramediana, la incisión en la piel se hace a un lado de la línea media (generalmente el derecho). La vaina de los rectos anteriores se abre debajo de la incisión en la piel. El cuerpo del músculo recto abdominal subyacente se retrae luego lateralmente y se abren la vaina de los rectos y el peritoneo. Se supone que la incisión paramediana es más fuerte que la cicatriz de la línea media, pero no tiene ventajas cosméticas.

La incisión transversa abdominal inferior es adecuada para la gran mayoría de las cesáreas. Tiene las ventajas de la aprobación cosmética y un riesgo mínimo de dehiscencia posoperatoria. Los riesgos de eventración son menores que en las incisiones verticales. Sin embargo, las incisiones abdominales transversas implican generalmente más disección y pueden requerir más aptitudes quirúrgicas. La pérdida de sangre posterior a la disección puede ser mayor. Las incisiones transversas son difíciles de ampliar si se necesita mayor acceso (Mathai 2008).

La incisión abdominal inferior tradicional para el parto por cesárea es la incisión descrita en 1900 por Pfannenstiel. Clásicamente, esta incisión se ubica dos dedos por encima de la sínfisis pubiana. Aquí la piel se puede abrir mediante una incisión transversa baja que se curva suavemente hacia arriba, colocada en un pliegue natural de la piel. Después de abrir la piel, se hace rápidamente una incisión desde el tejido subcutáneo hasta la

fascia, en la cual se realiza una abertura a ambos lados de la línea media. En el tejido subcutáneo se realiza una incisión aguda mediante un bisturí. Una vez que la fascia está expuesta, se le hace una incisión transversal con tijeras de Mayo curvas grandes. En la técnica estándar, primero el borde superior y luego el inferior se fijan a continuación con una pinza dentada grande, como una Kocher y se elevan. Bajo tensión continua, la fascia luego se separa de los músculos subyacentes mediante disección roma y aguda. Una vez que la fascia superior e inferior se han disecado y están libres y cualquier vaso perforante se ha suturado o electrocoagulado, los músculos rectos abdominales se separan mediante disección con los dedos. Si los músculos están adheridos, es necesario utilizar la disección aguda para separarlos. Luego el peritoneo se abre en la línea media mediante disección aguda. La entrada inicial se ensancha entonces con disección aguda mediante tijeras finas, lo que expone el contenido intraperitoneal (Mathai 2008).

Cuando la exposición es limitada y se requiere espacio adicional, se puede utilizar la técnica de Maylard o la modificación de Cherney. En el procedimiento de Maylard, los músculos rectos abdominales se dividen ya sea en forma aguda o mediante electrocauterio para permitir mayor acceso al abdomen. Sin embargo, este procedimiento puede dar lugar a un daño tisular amplio y se puede lesionar la arteria subyacente. En el procedimiento de Cherney, la fascia inferior se refleja y se expone el anexo tendinoso de los cuerpos musculares de los rectos abdominales hasta la fascia del pubis. El músculo se corta tan bajo como sea posible y

los extremos final y proximal se ligan con una sutura. Se puede dividir uno o ambos anexos musculares, según sea necesario (Mathai 2008).

La incisión de Mouchel es similar a la incisión de Maylard. Esta incisión transversa se realiza en el límite superior del vello pubiano, por lo que es más baja que la incisión de Maylard. Los músculos se dividen por encima de las aberturas de los canales inguinales.

En la técnica de Pelosi se realiza una incisión transversa baja en la piel con un bisturí. Se hace una incisión del tejido subcutáneo y la fascia con electrocauterio. El borde superior de la incisión de la fascia se eleva y el rafe mediano se disecciona con electrocauterio, de 2 cm a 3 cm en dirección cefálica. Los músculos rectos se separan mediante disección roma con los dedos para identificar el peritoneo subyacente, al que se entra mediante la introducción del dedo índice hacia arriba, o mediante disección aguda según sea necesario. El peritoneo y los músculos se separan hasta la extensión completa de la piel. En esta técnica no se crea un pliegue vesical antes de la histerotomía. Después del nacimiento del recién nacido, el obstetra aguarda la expulsión placentaria espontánea antes de cerrar la histerotomía en un plano. La fascia se cierra y los bordes de la piel se aproximan con grapas. Se ha informado que la técnica Pelosi se asocia con una reducción en el tiempo operatorio y en la pérdida de sangre, mejores resultados para las pacientes y menor costo global (Mathai 2008).

Joel-Cohen (1977) describió una incisión transversa en la piel que posteriormente se adaptó para las cesáreas. Esta incisión modificada se realiza cerca de 3 cm por debajo de la línea que une las espinas ilíacas antero-superiores. Esta incisión es mayor que la incisión tradicional de Pfannenstiel. La disección roma se reduce al mínimo. Después de cortar la piel, el tejido subcutáneo y la vaina de los rectos anteriores se abren unos pocos centímetros solamente en la línea media. La incisión de la vaina de los rectos se puede extender lateralmente mediante disección roma con los dedos o al empujar lateralmente con las puntas de la tijera algo abiertas, hacia la profundidad de los tejidos subcutáneos. Los músculos rectos se separan mediante tracción con el dedo. Si se necesita una velocidad excepcional en la entrada transversa, se puede hacer una incisión de la fascia en la línea media y la fascia y el tejido subcutáneo se dividen rápidamente mediante disección roma con los dedos (Mathai 2008).

Stark utilizó esta incisión para el parto por cesárea, junto con un cierre en un solo plano del útero exteriorizado y sin cerrar el peritoneo. Este paquete de técnicas quirúrgicas para la cesárea utilizado en el hospital de Misgav-Ladach, Jerusalén, ha sido popularizado por Stark y otros. Las ventajas informadas incluyen menos tiempo quirúrgico, menos uso de material de sutura, menos pérdida de sangre intraoperatoria, menos dolor posoperatorio y menos infección de la herida en el grupo al que se le realizó cesárea mediante estas técnicas (Mathai 2008).

En la revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane compararon la incisión de Joel-Cohen con la incisión de Pfannenstiel. En general, hubo una reducción de 65% en la morbilidad posoperatoria con la incisión de Joel-Cohen. Uno de los ensayos informó una reducción en las necesidades analgésicas posoperatorias, el tiempo quirúrgico, el tiempo hasta el nacimiento, la dosis total de analgésicos en las primeras 24 horas, la estimación de la pérdida de sangre, la estancia hospitalaria posoperatoria para la madre y un aumento en el tiempo hasta la primera dosis del analgésico, en comparación con el grupo de Pfannenstiel. No se encontraron otras diferencias significativas en los ensayos.

Se comparó la incisión de Maylard con corte del tejido muscular con la incisión de Pfannenstiel, pero no se informó diferencias en la morbilidad febril, la necesidad de transfusión de sangre, la infección de la herida, las pruebas físicas sobre la fuerza muscular a los tres meses posoperatorios y la estancia hospitalaria posoperatoria. Aunque las mediciones fueron subjetivas, se informó que la estimación de la pérdida de sangre intraoperatoria fue menor con la incisión de Joel-Cohen, en comparación con la incisión de Pfannenstiel y las incisiones verticales (Mathai 2008).

El parto por cesárea mediante la incisión de Joel-Cohen tomó menos tiempo que el parto por cesárea mediante la incisión de Pfannenstiel. El tiempo desde la incisión en la piel hasta el nacimiento del recién nacido y la duración de la cirugía fueron más cortos. Sin embargo, no está claro si la diferencia en el tiempo hasta el nacimiento es de importancia clínica.

No obstante, el menor tiempo quirúrgico puede ser significativo en situaciones donde escaseen los servicios quirúrgicos y la disponibilidad de personal. Finalmente, las mujeres a las que se les realiza la incisión de Joel-Cohen tuvieron períodos más cortos de hospitalización, en comparación con la incisión de Pfannenstiel. Ningún estudio informó resultados a largo plazo significativos, como los problemas a largo plazo asociados con la cirugía y los resultados en el embarazo posterior (Mathai 2008).

5.1.7. Histerotomía

La incisión uterina puede ser vertical o transversal, en función de numerosos factores como la posición del feto y de la placenta.

Antes de la realización de la histerotomía se debe comprobar dónde se encuentra la placenta y hacer una palpación para determinar la posición fetal, así como la existencia de miomas uterinos, que condicionarán la localización y dirección de la incisión en el útero (Bajo Arenas 2007).

- Incisión de Kerr: La incisión que con mayor frecuencia se realiza es la transversa segmentaria baja (incisión de Monroe-Kerr o incisión de Kerr), que incide sobre el segmento uterino inferior. Esta incisión ofrece varias ventajas sobre la incisión vertical como menor sangrado, mejor reparación, menor daño vesical e incidencia de rotura uterina posterior (Bajo Arenas 2007).
- Corporal: Se corta longitudinalmente la cara anterior del cuerpo uterino. Tiene las siguientes indicaciones (Bajo Arenas 2007):

- Falta de formación del segmento inferior (presentación de tronco o en parto prematuro con presentación de tronco)
- Segmento inferior angosto y no desplegado (embarazo entre 21 y 36 semanas)
- Segmento inferior ocupado por un gran mioma
- Placenta previa inserta en cara anterior del segmento inferior

Sus desventajas son (Bajo Arenas 2007):

- Peor calidad de la cicatriz
- Mayor número de adherencias epiploicas e intestinales por peritonización debido a la invaginación seromuscular
- Involución uterina más lenta
- Posibilidad de encontrarse con la placenta por estar ésta con mayor frecuencia en el cuerpo uterino
- Es una herida que sangra profusamente

5.1.8. Histerorrafia

Después de la extracción del recién nacido y la placenta, ya sea espontáneamente o mediante la extracción manual, la extracción temporal del útero de la cavidad abdominal (exteriorización del útero) para facilitar la reparación de la incisión uterina se ha señalado como una técnica valiosa. Este hecho es particularmente válido ante una exposición difícil de la incisión. Muchos cirujanos creen que es más fácil reparar el útero si se extrae y que también con este método se pueden reducir las

hemorragias. Sin embargo la oposición a la exteriorización uterina, en particular con analgesia epidural o espinal, surge por las preocupaciones acerca de las náuseas y los vómitos por la tracción uterina, la inestabilidad hemodinámica, la exposición de las trompas de Falopio a traumatismos innecesarios, infecciones potenciales, posibles roturas de las venas útero ováricas al reposicionar el útero y la embolia pulmonar. La falta de acuerdo sobre el sitio para la reparación uterina se refleja en las variaciones de la práctica (Jacobs-Jokhan 2008).

En un estudio piloto en el Hospital Hull de Reino Unido, el 46% de las incisiones uterinas se repararon con la exteriorización del útero y el 54 % por vía intraperitoneal. Aunque se realizaron pocos trabajos sobre este tema, hubo algunos ensayos controlados aleatorios, con resultados variables. Trabajos anteriores mostraron una considerable reducción en la tasa de infecciones postoperatorias y morbilidad con exteriorización del útero. También hubo menos hemorragias peri operatorias asociadas. Sin embargo Magann sugiere, en una serie de estudios, que el método de extracción de la placenta en vez de la exteriorización del útero incide en las tasas de hemorragias peri operatorias y de infecciones postoperatorias. Estudios más recientes han revelado que aunque no hubo diferencias significativas en los parámetros hemodinámicos, la exteriorización de útero se asoció con una menor reducción postoperatoria de los valores de hematocrito. Estos autores opinan que la exteriorización del útero en la cesárea es una opción válida, según lo demuestran las pruebas clínicas y estadísticas. El metanálisis de diversos

resultados indica que en general no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, a pesar de las pruebas contradictorias en los diversos ensayos. Por consiguiente no existen pruebas claras a favor de alguno de los métodos (Jacobs-Jokhan 2008).

La reparación de la histerotomía se puede realizar en unos o dos planos. Se realizaron dos estudios que involucraron a 1006 pacientes donde se encontró que el cierre en un solo plano de la incisión uterina se asoció con menor tiempo quirúrgico y con menor tiempo de sangrado, además luego de tres meses postquirúrgicos se realizaron estudios radiográficos de la sutura uterina y se observó mayor cantidad de defectos cicatrizales en el grupo de cierre uterino en dos planos. No se encontraron ventajas ni desventajas en el cierre en uno o dos planos de la incisión uterina a excepción del menor tiempo operatorio (Enkin 2008).

5.1.9. Peritonización

El cierre de peritoneo en laparotomía ha sido parte de la práctica quirúrgica estándar. El peritoneo es una delgada membrana constituida por células primitivas denominadas mesotelio sostenidas por una delgada capa de tejido conjuntivo. Reviste tanto la cavidad abdominal como la pélvica en donde se denomina peritoneo visceral. Durante la cesárea estas superficies peritoneales deben ser incididas antes de realizarse la incisión del útero (Bamigboye 2008).

Las razones proporcionadas a favor del cierre del peritoneo incluyen la reconstrucción de la anatomía y la reapproximación de los tejidos, la

reducción de la infección mediante el restablecimiento de la barrera anatómica, la reducción de la dehiscencia de la herida, reducción de la hemorragia y reducción de las adherencias. Los experimentos in vivo con perros no han demostrado diferencias en la resistencia de la herida ya sea que el peritoneo estuviese cerrado o no; y han indicado que las adherencias peritoneales pueden ser más extensas cuando el peritoneo es cerrado, probablemente como resultado de la reacción al cuerpo extraño generado por el material de sutura. Los estudios clínicos aleatorizados controlados en cirugía general de cierre o no cierre del peritoneo con incisiones abdominales verticales no han demostrado diferencias significativas a corto plazo en complicaciones postoperatorias o en los puntajes de dolor. En la ginecología quirúrgica, los estudios clínicos controlados del no cierre del peritoneo en la histerectomía vaginal, abdominal y radical han demostrado que no existen diferencias o una mejora en la morbilidad postoperatoria a corto plazo si el peritoneo no está cerrado, lo que se ha visto es una reducción significativa en la formación de adherencias. Si este paso pudiese ser omitido sin obtenerse efectos adversos u obteniéndose un beneficio para la paciente, y una reducción en la duración de la cirugía y del material de sutura esto podría implicar un ahorro significativo, tomando en cuenta la gran cantidad de cesáreas que se realizan en el mundo (Bamigboye 2008).

Existe evidencia sobre los beneficios del no cierre de peritoneo en los resultados postoperatorios inmediatos y la duración de la cirugía en la cesárea en comparación con el cierre de rutina. La menor duración de la

cirugía puede tener beneficios clínicos en términos de la reducción del riesgo de infección y las complicaciones postoperatorias tales como el íleo paralítico (debido a la menor exposición de la cavidad peritoneal) (Bamigboye 2008).

En algunas mujeres en las que se utiliza analgesia regional, padecen ansiedad y malestar durante la cirugía. Por estas razones la reducción del tiempo de cirugía puede ser beneficiosa. La diferencia en términos de morbilidad no fue significativa, pero la cesárea es una práctica tan común que cualquier mejora en la morbilidad puede tener consecuencias importantes en la práctica. La evidencia disponible indica que dejar el peritoneo sin suturar no implica la posibilidad de generar riesgos a corto plazo, y puede ser beneficiosa (Bamigboye 2008).

5.2.0 Cierre del tejido celular subcutáneo

El tejido adiposo subcutáneo se puede cerrar (suturar), o dejarse sin sutura y cerrar solamente la herida de la piel. La ventaja teórica del cierre del tejido adiposo es que se eliminan los espacios bajo la piel en los que se pueda acumular sangre o líquido seroso y ocasionar una infección. Las ventajas teóricas de no cerrar el tejido adiposo residen en la mayor rapidez de la operación, la disminución de material extraño en la herida que actúe como foco para la infección y el incremento de la movilidad tisular, que facilita la cicatrización de la piel y produce mejores resultados cosméticos en lo que respecta a la cicatriz. Los cirujanos pueden percibir estas ventajas y desventajas teóricas de diversas maneras, de acuerdo al

espesor del tejido adiposo subcutáneo. Algunos obstetras pueden argumentar que cuanto mayor es el espesor del tejido adiposo, más motivos hay para cerrarlo (para cerrar un potencial espacio muerto). Otros pueden argumentar que cuanto más delgado es el tejido adiposo, más motivos hay para cerrarlo, con el fin de juntar los bordes de la herida y permitir que la piel cicatrice bajo menos tensión. (Anderson 2008).

Se utiliza una variedad de técnicas y materiales de sutura. La mayoría de los obstetras en el Reino Unido informó la utilización de suturas continuas no herméticas (35%) o interrumpidas (63%) para el tejido adiposo subcutáneo, y la mayoría utiliza catgut simple (56%) o Vicryl (30%). Los resultados indican que el cierre del tejido adiposo subcutáneo durante la cesárea puede resultar en una reducción de las complicaciones de la herida en general, y de los hematomas y seromas en particular. Sin embargo, es posible que los efectos en los hematomas y seromas no sean consistentes debido a la naturaleza potencialmente subjetiva de estos diagnósticos y al hecho de que las tasas de infección de la herida fueron similares en los dos grupos. No se registraron pruebas que demuestren que el riesgo de infección de la herida fue diferente en el grupo de cierre del tejido adiposo con respecto al grupo de no cierre. Dado que los obstetras británicos informaron la utilización de diferentes técnicas según la cantidad presente de tejido adiposo subcutáneo, es importante determinar si la obesidad marca una diferencia en los resultados obtenidos con el cierre o el no cierre del tejido adiposo (Anderson 2008).

5.2.1. Complicaciones

En general las complicaciones se producen con más frecuencia en las cirugías con cesáreas previas. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones y las hemorragias (Bajo Arenas 2007).

Se pueden clasificar las complicaciones de la siguiente manera:

Intraoperatorias (Bajo Arenas 2007):

- Lesión de órganos vecinos (vejiga, intestinos)
- Hemorragias postcesárea por inercia uterina
- Embolia amniótica
- Embolia aérea
- Lesión fetal

Postoperatorias (Bajo Arenas 2007):

- Infecciosas: Endometritis, absceso de la herida operatoria, complicaciones sépticas, tromboflebitis pelviana. Infección urinaria post cesárea (por usar una técnica deficiente en la colocación de la sonda, o a su mantención prolongada, por más de 24 horas).
- Hemorrágicas: inercia uterina, hematomas pélvicos del ligamento ancho, hematoma subaponeurótico, anemia.
- Otras: íleo intestinal, obstrucción intestinal, hernia incisional

5.2.2. Valoración objetiva del sangrado durante la cesárea

Está demostrada la subestimación visual de la pérdida sanguínea durante el parto o cesárea, y ésta subestimación es mayor cuando el sangrado se acerca al límite superior aceptado de 1000 mL. Varios estudios clínicos han medido de la pérdida sanguínea durante la operación cesárea por medio de sistemas graduados de recolección y peso los apósitos utilizados (Malvino 2009).

El presente estudio utilizó como referencia el método de cuantificación descrito en el estudio de Vimala y colaboradores, el mismo que se detalla a continuación. Como primer parámetro se midió el volumen de líquido y/o sangre que se obtuvo en la botella de succión con una probeta de vidrio marca LMS con capacidad de 1000 mL y graduada a escala de 10 mL, la misma que fue certificada y calibrada por el Instituto Ecuatoriano de Normalización (INEN) de acuerdo a un sistema de Gestión de Calidad conforme con la NTE INEN-ISO/IEC 17025: 2006 (Anexo C). El segundo parámetro fue determinar la estimación de sangre y líquido contenido en compresas, gasas y campos operatorios que fueron utilizados en cada cesárea, para lo cual se pesaron éstos en seco y se estableció un peso estándar de los mismos a ser utilizado en todas las cirugías; posterior a cada procedimiento quirúrgico se pesaron compresas, gasas y campos húmedos utilizando una balanza marca Camry modelo EK 4052 E, la misma que contaba con certificación SGS (Sistema de Gestión de Calidad, Reino Unido) y cumplió con normas ISO 9001-2008 (Anexo D). El volumen contenido en estas telas fue determinado por la diferencia de

peso entre seco y húmedo, utilizando la equivalencia de 1gr en peso igual a 1mL de sangre o líquido.

Por último y para establecer el volumen real de sangrado sin líquido amniótico se restó, al volumen total medido en la botella de succión y en las telas, el valor estimado de líquido según la equivalencia de 30cc por cada centímetro de ILA ecográfico medido previo a la cesárea. La medición ecográfica del índice del líquido amniótico (ILA) fue realizado de acuerdo a las normas establecidas en 1987 por Phelan y modificado por Rutherford, de esta manera se obtuvo la suma de la máxima profundidad medida en sentido vertical y en centímetros de cada uno de los cuatro cuadrantes en que se divide la cavidad uterina, sin incluir aquellos bolsillos que se encuentran casi completamente ocupados de cordón y/o extremidades. Este índice es hoy en día, el estándar de oro para la evaluación ultrasonográfica semi-cuantitativa del líquido amniótico (Lagos 2008, Lapaire 2006, Vimala 2006, Acharya 2009).

CAPITULO VI

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mortalidad materna global alcanza los 530000 casos anuales, y una cuarta parte es consecuencia de hemorragias obstétricas. Se estima que en el mundo mueren unas 140000 a 166000 mujeres por año a causa de hemorragia obstétrica, es decir, una mujer cada cuatro minutos. El parto por cesárea es acompañado comúnmente por una sustancial pérdida de sangre, en promedio de 900 a 1000 mL, en comparación con 300 a 500 mL durante un parto vaginal. La atonía uterina y el sangrado de las incisiones quirúrgicas son los mayores contribuidores para este sangrado excesivo (Combs 1991; Magann 2005). En un estudio de transfusiones sanguíneas obstétricas Kamani y colaboradores encontraron que las pacientes sometidas a cesárea consumieron el 67% de las unidades hematológicas, a pesar de que solo representaban el 21% de los partos (Combs 1991).

La incidencia de la hemorragia obstétrica grave postparto y postcesárea es del 5% al 15% aproximadamente, con una mortalidad de 1/1000 en países en vías de desarrollo. El 75-90% de los casos corresponden a atonías uterinas (Martínez 2007).

En el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito durante el año 2006, tenemos que de las siete defunciones producidas durante ese año, tres se debieron a atonía uterina y hemorragia obstétrica, lo cual equivale al 42% de las defunciones. Por otro lado las estadísticas del año 2010 registraron 13 defunciones maternas, de las cuales 23% se debieron a hemorragias obstétricas. Aunque esto nos indica que hubo un descenso en las muertes causadas por hemorragia postparto-cesárea, todavía ésta sigue siendo la principal causa de mortalidad materna. De la misma manera durante el año 2010 de los 11618 partos y 3877 cesáreas realizadas en esta casa de salud, 41 terminaron en histerectomías obstétricas, que aunque no se especifica las causas de las mismas, se da por entendido que casi todas se deben directamente o indirectamente a hemorragia obstétrica y específicamente a atonías uterinas no controlables. No existen estadísticas adecuadas de la incidencia de anemia postparto, pero se presume que es alta por la gran cantidad de tabletas de hierro oral que son prescritas diariamente a las pacientes postparto y cesárea en esta institución (Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora 2010).

La reducción de la pérdida sanguínea durante la realización de una cesárea es beneficiosa para las pacientes en términos de disminución de la morbilidad postoperatoria y reducción de los riesgos asociados con las transfusiones de sangre (Vimala 2006).

La oxitocina es utilizada de manera rutinaria en la cesárea, con el fin de prevenir el desarrollo de atonía uterina y consecuentemente evitar una hemorragia severa, sin embargo, y a pesar de su eficacia, se demostró que el 10% a 40% de las mujeres sometidas a cesárea requirieron dosis adicionales de agentes uterotónicos para el control óptimo del sangrado (Acharya 2001). Varios estudios han investigado la utilidad de la oxitocina en el manejo activo del tercer periodo del parto vaginal, en cambio para cesárea no existen criterios uniformes, los regímenes de dosis son muy variados y parecen ser empíricos. Las dosis empleadas en infusión endovenosa durante la cesárea oscilan entre 5 y 30 UI, complementando con dosis adicionales o con otros fármacos uterotónicos, de ser necesario. Asimismo, la velocidad de infusión no está claramente establecida y se observa con frecuencia una tendencia a incrementar las dosis de oxitocina. Este incremento en la dosis no necesariamente representaría una disminución más acentuada de la pérdida sanguínea y eventualmente podría producir efectos deletéreos en las pacientes. La oxitocina en bolo endovenoso puede causar hipotensión con náuseas y vómitos; además, tiene un efecto antidiurético que se puede asociar con retención hídrica y edema pulmonar; estos efectos son observados en casos de infusiones prolongadas (Benítez Guerra 2005).

Algunas unidades médicas utilizan oxitocina sintética como agente de primera línea para prevenir la atonía uterina en cesárea, sin embargo puede que no sea el agente ideal para prevención de la hemorragia en pacientes con preeclampsia, enfermedad cardíaca o trabajo de parto

prolongado, ya que la oxitocina aumenta el ritmo cardíaco, tiene efectos inotrópicos negativos, antiagregantes plaquetarios y antidiuréticos (Vimala 2006).

Los principales efectos adversos maternos de la oxitocina son cardiovasculares (hipotensión, isquemia miocárdica y arritmias); náuseas, vómitos, cefalea y enrojecimiento. Debido a las similitudes estructurales con la vasopresina, la sobredosis de oxitocina puede causar retención de agua, hiponatremia, convulsiones y coma. Recientemente, a través de monitoreo del ritmo de onda de pulso y utilizando bio-impedancia transtorácica, se ha evidenciado un cuadro clínico de vasodilatación periférica, hipotensión y aumento del gasto cardíaco mediado por un aumento en la frecuencia cardíaca y accidente cerebrovascular (Dyer 2010).

Recientemente, el misoprostol, un potente agente uterotónico ha mostrado ser eficaz en la reducción de la pérdida de sangre en la tercera etapa del parto. Este análogo sintético de prostaglandina E1 tiene una clara ventaja de ser barato y termoestable, no requiere condiciones especiales de almacenamiento y tiene una vida útil de varios años. Los medicamentos aplicados rutinariamente para el control de la hemorragia posparto, como la oxitocina y la metilergometrina, pierden hasta 80% de su efectividad al exponerse a la luz y el calor (Quiroga 2009). Además el misoprostol en dosis terapéuticas no tiene efectos vasoactivos significativos en los seres humanos y no causa hipotensión. Como agente

para el tratamiento de úlceras pépticas reduce la secreción gástrica y la acidez que puede ser una ventaja para la paciente sometida a una cesárea que tiene riesgo de aspiración (Acharya 2001). Se absorbe rápidamente tras la administración oral y sublingual. También es eficaz después de la administración vaginal o la administración rectal y tiene pocos efectos secundarios (Chaudhuri 2010). Un estudio reciente de farmacocinética sugiere que la biodisponibilidad del misoprostol sublingual fue mayor que tras la administración oral o vaginal (Vimala 2006).

El misoprostol oral o sublingual en comparación con placebo puede ser eficaz en la reducción de la hemorragia postparto severa con un riesgo relativo (RR) 0,66, IC del 95% intervalo de confianza (IC) 0,45 a 0,98; y transfusión de sangre con un RR 0.31, IC 95%: 0,10 a 0,94. (Gülmezoglu 2007). Actualmente, se informó que el misoprostol oral es efectivo para reducir la pérdida de sangre intraoperatoria durante el parto por cesárea, además el misoprostol oral se puede administrar sin tener en cuenta restricciones de la ingesta oral (Hamm 2005). Por lo tanto **¿es el misoprostol administrado por vía sublingual más efectivo que la oxitocina en infusión intravenosa para prevenir la hemorragia en pacientes sometidas a cesárea con 34 semanas o más de embarazo?**

CAPITULO VII

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio pretende aportar científicamente en la determinación de cuál es el fármaco más adecuado en reducir la pérdida sanguínea y por lo tanto, en prevenir la hemorragia durante la realización de la operación cesárea. La importancia de ello radica en que la hemorragia ocurre aproximadamente en el 6% de los partos por cesárea en comparación con el 4% de los partos vaginales, lo cual demanda la búsqueda del fármaco uterotónico más efectivo a ser utilizado, ya que si bien ha quedado claramente establecida la utilidad de la oxitocina como agente de primera línea en el manejo activo del tercer período del parto vaginal, poco se ha investigado para determinar el agente más efectivo en cesárea.

La falta de un uterotónico adecuado o ideal para ser utilizado durante la cesárea, dificultará el control de la hemorragia que se produce a consecuencia de este procedimiento quirúrgico además, incrementará el riesgo de histerectomía, shock hemorrágico y muerte. Esta importancia se sustenta a la vez en datos estadísticos que indican que la hemorragia postparto sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo y especialmente en países en vías de desarrollo, como lo confirma la Organización Mundial de la Salud que estimó en 20 millones el número anual de las complicaciones maternas por hemorragia postparto, con una tasa de mortalidad 1 por 1.000 partos.

La búsqueda del fármaco más eficaz en la reducción de la pérdida sanguínea postcesárea además, tiene el objetivo de disminuir la morbilidad producida por este procedimiento, específicamente la anemia aguda por hemorragia obstétrica, en especial en países en desarrollo donde existe una alta incidencia de anemia crónica materna, y en los cuales una reducción pequeña de pérdida sanguínea durante una cesárea puede ser clínicamente significativa. Así mismo, se benefician las pacientes en término de reducir el riesgo de shock hemorrágico, histerectomía y muerte; como también disminuyen los riesgos asociados con las transfusiones sanguíneas.

De manera indirecta se benefician las autoridades de las instituciones de salud y los médicos que practican esta operación, ya que esto ayudará a tomar decisiones administrativas a la hora de organizar y disponer los

recursos terapéuticos y la logística necesaria, con lo cual también se reducirían los costos producidos por complicaciones postquirúrgicas graves, específicamente hemorragias obstétricas, que en muchas de las ocasiones requirieron incluso de cuidados en terapia intensiva, produciendo ingentes gastos a la institución y varias veces incluso, acarrear problemas medico legales. Esto no solo abarca a las autoridades gubernamentales, sino también a los responsables de tomar decisiones en los distintos centros de atención estatales o privados, y también al médico, quien en definitiva tendrá que tomar las medidas más acertadas y en el tiempo oportuno.

La presente investigación se llevó a cabo con la colaboración de las autoridades del Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito y los investigadores, los cuales constituyen el recurso humano para la elaboración de esta tesis.

CAPITULO VIII

HIPÓTESIS

El misoprostol administrado por vía sublingual es más efectivo que la oxitocina administrada en infusión intravenosa para prevenir la hemorragia en pacientes sometidas a cesárea con 34 semanas o más de embarazo, disminuyendo el riesgo de desarrollo de hipotonía y/o atonía uterina. Además el efecto profiláctico del misoprostol para disminuir el sangrado quirúrgico, depende de factores como el uso previo de inducto-conducción, el tiempo quirúrgico, el tiempo en labor de parto y si la paciente tiene preeclampsia como patología sobreañadida.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL:

- Comparar la eficacia del misoprostol y la oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más, en el HGOIA de Quito.

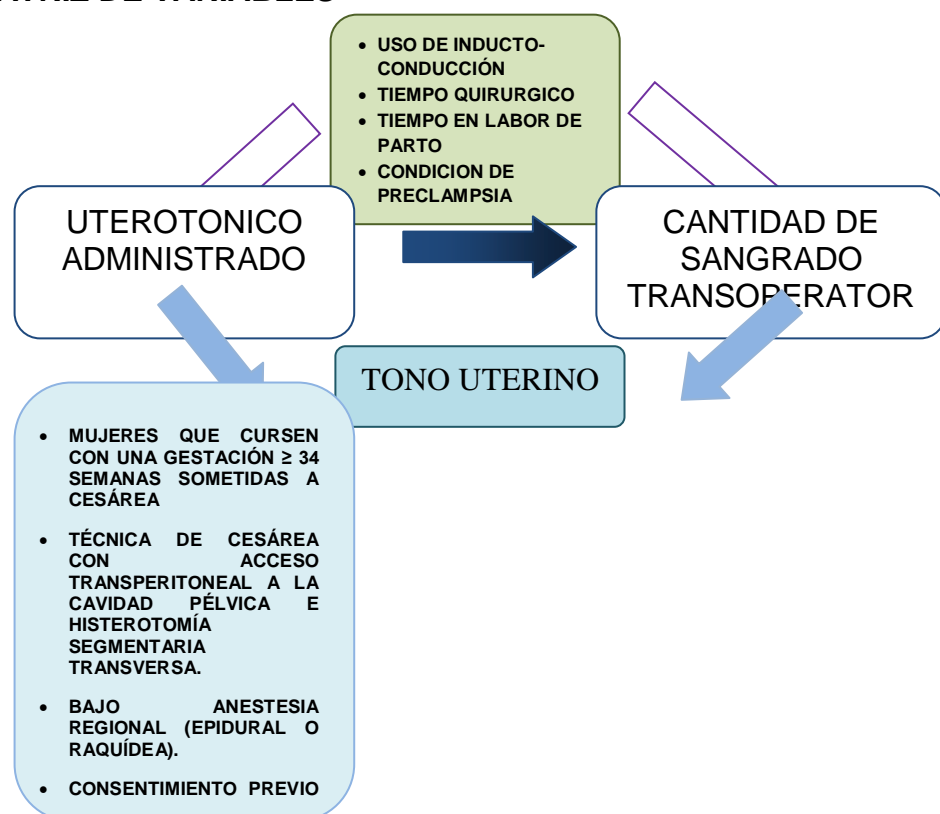
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar cuál de los uterotónicos evaluados disminuye el riesgo de hipotonía uterina, valorado por la reducción del requerimiento de uterotónico adicional.

- Establecer los posibles efectos adversos inmediatos causados por el uso del misoprostol y la oxitocina.
- Comprobar si factores como el uso previo de inducto-conducción, el tiempo quirúrgico, el tiempo en labor de parto y la condición de preeclampsia alteran la efectividad del misoprostol y la oxitocina.
- Realizar un análisis costo-efectividad del uso de misoprostol versus oxitocina para la hemorragia transcesárea.

VARIABLES, INDICADORES Y ESCALAS

1.1. MATRIZ DE VARIABLES



1.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Uterotónico	Fármaco utilizado para producir contracción muscular uterina con el fin de prevenir o controlar la atonía uterina y que es utilizado en el momento del nacimiento del recién nacido.	Fármaco utilizado.	Misoprostol Oxitocina	Administración de misoprostol Administración de oxitocina
Sangrado transoperatorio.	Es la cantidad de pérdida sanguínea que se produce durante el acto quirúrgico, desde la incisión en piel, hasta terminar la síntesis de todos los planos de la pared abdominal, incluye el sangrado uterino transoperatorio.	Cantidad de sangrado.	Mililitros	<500mL= hemorragia leve 500-1000mL= hemorragia moderada > 1000 mL= hemorragia severa
Tono uterino	Es la contracción que ejerce el músculo liso uterino con el fin de autolimitar el sangrado luego de la extracción del recién nacido y la placenta y se la puede valorar subjetivamente por la necesidad de administrar uterotónicos adicionales.	Contracción uterina	Tonicidad normal Hipotonía uterina	Tonicidad normal Hipotonía uterina
Inducto-conducción	<i>Inducción:</i> es el uso de fármacos uterotónicos con el fin de producir una estimulación del útero para iniciar el trabajo de parto. <i>Conducción:</i> es el uso de fármacos uterotónicos durante el trabajo de parto con el fin de aumentar la frecuencia, duración e intensidad de las contracciones uterinas.	Uso de inducción y/o conducción	Si No	Si No
Labor de parto	Tiempo durante el cual la paciente permanece en trabajo de parto, es decir con 3 a 5 contracciones cada 10 minutos de por lo menos 40 segundos de duración. Estas podrán ser valoradas subjetivamente por palpación u objetivamente por tocometría externa.	Tiempo en labor de parto	Horas	0-5 horas 6-15 horas >15 horas
Tiempo quirúrgico	Duración del acto quirúrgico (cesárea), desde que se realiza la incisión en piel, pasando por apertura de la pared abdominal, histerotomía, extracción del recién nacido, histerorrafia, cierre de la pared abdominal hasta la síntesis o cierre de piel.	Duración de la cirugía	Minutos	0- 44 min 45-59 min > 59 min
Preeclampsia	Condición del embarazo en la que pasadas las 20 semanas de gestación, aparece hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg)	Condición	Tiene preeclampsia No tiene preeclampsia	Si No

	acompañado de proteinuria significativa (proteinuria positiva en tirilla reactiva).			
--	---	--	--	--

CAPITULO IX

DISEÑO, MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Con el objetivo de determinar la eficacia del misoprostol para prevenir la hemorragia en cesárea se diseñó un estudio clínico, concurrente, controlado, aleatorio.

Población, muestra y asignación

a. Población de estudio

Mujeres que cursen con una gestación ≥ 34 semanas, que sean sometidas a cesárea bajo anestesia regional en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito.

b. Muestra:

Muestreo de 2 proporciones, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%.

Fórmula:

$$n = \frac{\left(z_{\alpha} \sqrt{2p^*q^*} + z_{\beta} \sqrt{p^1q^1 + p^2q^2} \right)^2}{(p^1 - p^2)^2}$$

Donde:

$$p^1 = 0,66 \quad p^2 = 0,38$$

$$q^1 = 0,34 \quad q^2 = 0,62$$

$$Z_{\alpha} = 1,96$$

$$Z_{\beta} = 0,842$$

$$p^* = \frac{p^1 + p^2}{2} \quad q^* = 1 - p^*$$

Reemplazando:

$$n = \frac{\left(1,96 \sqrt{2(0,52)(0,48)} + 0,842 \sqrt{(0,66)(0,34) + (0,38)(0,62)} \right)^2}{(0,66 - 0,38)^2}$$

$$n = \frac{\left(1,96 \sqrt{2(0,249)} + 0,842 \sqrt{(0,244) + (0,235)} \right)^2}{0,0784}$$

$$n = \frac{\left(1,96 \sqrt{0,498} + 0,842 \sqrt{0,479} \right)^2}{0,0784}$$

$$n = \frac{(1,96 (0,705) + 0,842(0,692))^2}{0,0784}$$

$$n = \frac{(1,38 + 0,58)^2}{0,0784}$$

$$n = \frac{3,81}{0,0784}$$

$$n = 48,99$$

$$n = 50$$

c. Asignación muestral

De acuerdo con el cálculo se determinó un tamaño muestral de 50 pacientes para el grupo de misoprostol sublingual y 50 pacientes para el grupo de oxitocina en infusión intravenosa, que fueron sometidas al estudio, y la asignación a cada grupo se lo realizó de manera randomizada utilizando la función de aleatorización numérica del programa Excel, donde se asignaron 100 números, de los cuales los primeros 50 corresponderán al grupo de misoprostol y el restante al grupo de oxitocina. Luego de aplicar la formula de randomización a los 100 ítems se designó el orden del grupo (es decir misoprostol u oxitocina), el mismo que fue asignado secuencialmente a cada paciente de acuerdo a como iban entrando en el estudio.

Método de la investigación

Esta investigación se llevó a cabo en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora ubicada en el Distrito Metropolitano de Quito, durante los meses de mayo y junio del año 2012. Las pacientes que entraron en el estudio fueron aquellas sometidas a cesárea según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

a) Criterios de inclusión:

1. Mujeres que cursaban con una gestación ≥ 34 semanas, sometidas a cesárea utilizando la técnica de acceso transperitoneal a la

cavidad pélvica e histerotomía segmentaria transversa y bajo anestesia regional (epidural o raquídea).

2. Consentimiento previo de la participante para entrar en el estudio.

b) Criterios de exclusión:

1. Anemia Severa (≤ 8 mg/dL).
2. Gestación múltiple.
3. Polihidramnios.
4. Antecedente de rotura uterina.
5. Antecedentes o problema actual de trastorno de la coagulación.
6. Embarazo que curse con óbito fetal.
7. Fiebre $> 38,5^{\circ}\text{C}$.

La aleatorización se la realizó previamente por computadora según se indicó anteriormente. Después de obtener el consentimiento informado por parte de la paciente para participar en la investigación (Anexo A), se le realizó una medición ecográfica del índice de líquido amniótico (ILA). Previo a la cesárea se procedió a llenar el formulario de investigación (Anexo B). A continuación se determinó el grupo de estudio de cada paciente según el orden aleatorio asignado. La cirugía se llevó a cabo por parte de médicos entrenados en la realización de cesáreas del Hospital, según la metodología de rutina utilizada en esta institución. Inmediatamente posterior a la salida del recién nacido las pacientes

recibieron, según el grupo al que fueron aleatorizadas, ya sea dos tabletas trituradas por vía sublingual conteniendo 200µg de misoprostol cada una ó 1 ampolla de 10UI de oxitocina en 500 mL de lactato ringer ó solución salina en infusión intravenosa a aproximadamente 5mL por minuto ó 100 gotas por minuto (equivalente a 100mUI por minuto), hasta la terminación de la cirugía o por un máximo de 45 minutos para luego continuar con una infusión de 125mL/hora. La administración de cualquiera de las dos medicaciones estuvo a cargo de los investigadores para asegurar una correcta dosificación en todas las pacientes. Se administró una dosis adicional de uterotónico si el cirujano lo solicitaba en base a los hallazgos clínicos de hipotonía uterina durante el acto quirúrgico, en este caso se utilizó una dosis adicional de oxitocina (10UI) a la misma velocidad de infusión y se registró en el formulario de investigación. Además se registró los posibles efectos adversos manifestados por la paciente a lo largo del procedimiento quirúrgico. Al final de la cirugía se anotó el volumen de líquido que se encontraba en la botella de succión y se pesó las compresas y gasas utilizadas para realizar el cálculo del sangrado.

Técnicas e instrumentos

Para el registro de las variables y mediciones del estudio se utilizó un formulario de investigación que fue elaborado por los autores de esta tesis, el mismo que incluye el título del trabajo, seguido del grupo al que fue aleatorizada la paciente y datos demográficos generales de la

paciente, como edad, paridad y edad gestacional. A continuación se debía registrar la indicación principal de cesárea, para lo cual se ha elaborado una lista de 6 opciones frecuentes de cesárea y un casillero adicional en el que se puede especificar cualquier otra indicación que no esté incluida. El formulario también contó con casilleros en los que se debía señalar el valor del ILA medido ecográficamente, si tiene diagnóstico de preeclampsia, si presenta ruptura de membranas, si recibió inducción y/o conducción previa, el tiempo en horas de labor de parto previo, el tipo de anestesia recibida, la necesidad de uterotónico adicional, el tiempo operatorio, la necesidad de transfusión, los posibles efectos adversos atribuidos al fármaco del estudio y si hubo algún incidente transoperatorio que influyera en la cantidad de sangrado. Además en esta hoja se debía registrar el volumen en mililitros del líquido recolectado en la botella de succión y el peso de las compresas, gasas y campos secos y húmedos utilizados durante la cesárea.

Consideraciones éticas

La presente propuesta se basó en los principios de bioética determinados para este tipo de estudios (Asociación Médica Mundial 2008). A las personas que aceptaron participar en la investigación se les proporcionó un formulario de consentimiento informado previa explicación de los objetivos, métodos y resultados del trabajo a realizarse, respetando la confidencialidad de la información de cada participante.

Los investigadores se comprometieron a seguir los principios fundamentales de bioética de beneficencia y no maleficencia. No existieron conflictos de interés.

Al publicar los resultados del trabajo se mantuvo la exactitud de los datos tanto positivos como negativos citando las fuentes y afiliaciones institucionales.

CAPITULO X

PLAN DE ANÁLISIS

En esta investigación se utilizó la estadística descriptiva e inferencial con pruebas de estimación y significación. Los datos fueron procesados en el programa estadístico SPSS versión 18.0. Las características demográficas y los resultados en los grupos de misoprostol y oxitocina fueron comparados usando el cálculo la media aritmética, la desviación estándar, el test χ^2 o la prueba exacta de Fisher y el test de t pareada de Student. Un valor de probabilidad de 0,05 o menor fue considerado como estadísticamente significativo.

RECURSOS HUMANOS

Este trabajo contó con la participación del equipo de investigación que está conformado por un tutor científico del postgrado de Ginecología con experiencia en la temática planteada, un tutor en metodología de investigación asignado por el Instituto Superior de Postgrado y tres médicos egresados del postgrado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Central del Ecuador.

PRESUPUESTO

GASTOS ADMINISTRATIVOS Y VARIOS

DESCRIPCIÓN	Cantidad	Valor unitario (\$)	Valor total (\$)
Balanza (marca)	1	45.00	45.00
Probeta LMS	1	35.20	35.20
Mortero	1	3.50	3.50
Misoprostol tabletas 200 µg	100	0.50	50.00
Oxitocina ampollas 10 UI	50	0.85	42.50
Lactato de ringer 1000cc	50	1.75	87.50
Impresiones	500	0.10	50.00
Copias	400	0.02	8.00
Anillados	3	1.50	4.50
Materiales de papelería	1	10.00	10.00
Aprobación INEN probeta	1	50.00	50.00
Subtotal		396.00	
Elaboración base datos, análisis estadístico			
Subtotal		150	
TOTAL GASTOS		546.00	

CAPITULO XI

RESULTADOS

En el presente estudio participaron 100 mujeres atendidas en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito, las mismas que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos, y que dieron su consentimiento para ser incluidas en el mismo. Acorde a la metodología propuesta, las mujeres fueron distribuidas en dos grupos: aquellas que recibieron oxitocina intravenosa (OXIC; n=50) o misoprostol sublingual (MISOP; n=50).

La edad promedio de las mujeres estudiadas fue 24,88 +/- 6,27 años, y su distribución por grupos de edad se presenta en el gráfico 9.

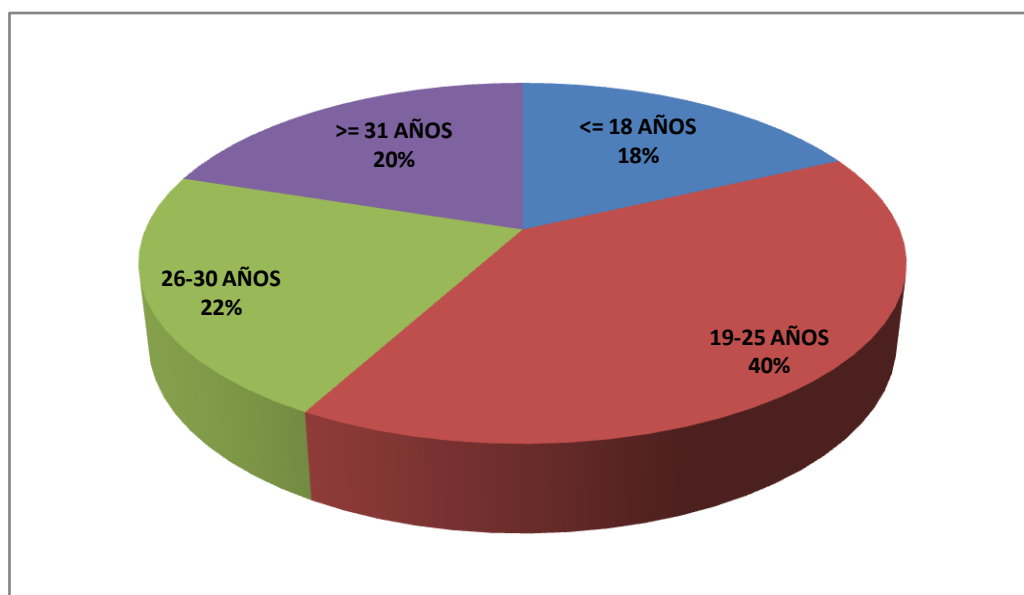


GRÁFICO 9. Distribución de las mujeres estudiadas por edad

FUENTE: Resultados del estudio "Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012".

ELABORACIÓN: Gavilanes S., Morales M., Velasco S. Egresados del Postgrado de Ginecología de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

Con respecto a la edad no hubo diferencia estadística entre las mujeres del grupo de oxitocina 24,86 +/- 6,35 años y aquellas en el grupo de misoprostol 24,9 +/- 6,25 años, ($p=0,975$; $gl:49$; $t:0,032$; NS). La distribución por grupos de edad y tratamiento recibido se presenta en el cuadro V.

CUADRO 5. DISTRIBUCIÓN DE LAS MUJERES POR EDAD Y GRUPO DE TRATAMIENTO

		Grupos de tratamiento		P
		OXITOCINA	MISOPROSTOL	
< 18 años	n	8	10	>0,05NS
	%	16	20	
19 a 25 años	n	23	17	>0,05NS
	%	46	34	
26 a 30 años	n	9	13	>0,05NS
	%	18	26	
> 31 años	n	10	10	>0,05NS
	%	20	20	

FUENTE: Resultados del estudio “Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012”.

ELABORACIÓN: Gavilanes S., Morales M., Velasco S. Egresados del Postgrado de Ginecología de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

NS: No significativo

La distribución por grupo de tratamiento y según el número de gestas, se presenta en cuadro 6.

CUADRO 6. DISTRIBUCIÓN DE LAS MUJERES POR GRUPO DE TRATAMIENTO Y NÚMERO DE GESTAS.

		Grupos de tratamiento		P
		OXITOCINA	MISOPROSTOL	
Una	n	12	13	>0,05NS
	%	24	26	

Dos ó tres	n	30	29	>0,05NS
	%	60	58	
Cuatro o más	n	8	8	>0,05NS
	%	16	16	

FUENTE: Resultados del estudio “Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012”.

ELABORACIÓN: Gavilanes S., Morales M., Velasco S. Egresados del Postgrado de Ginecología de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

NS: No significativo

La distribución según el tiempo en labor de parto por grupo de tratamiento, se presenta en el cuadro 7.

CUADRO 7. DISTRIBUCIÓN DE LAS MUJERES POR TIEMPO EN LABOR DE PARTO Y GRUPO DE TRATAMIENTO

		Grupos de tratamiento		p
		OXITOCINA	MISOPROSTOL	
0-5 horas	n	13	12	>0,05NS
	%	26	24	
6-15 horas	n	19	24	>0,05NS
	%	38	48	
>15 horas	n	18	14	>0,05NS
	%	36	28	

FUENTE: Resultados del estudio “Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012”.

ELABORACIÓN: Gavilanes S., Morales M., Velasco S. Egresados del Postgrado de Ginecología de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador

El grupo de mujeres que recibieron oxitocina, tuvieron una edad gestacional media de 38,4 +/- 1,9 semanas, presentando un embarazo a termino (entre 37 y 41,6 semanas) el 88% de los casos (n=44), pretermino el 10% (n=5) y posttermino el 0,2% (n=1). En el caso de mujeres que recibieron misoprostol la edad gestacional media fue de 38,5 semanas (IC95% 37,6-39,0), 86% tuvieron una cesárea a término (n=43) y tan solo 14% (n=7) fueron pretermino (p=0,909; gl:49; t:0,115;NS).

En cuanto al antecedente de cesáreas previas, aun cuando hubo un ligero menor porcentaje en el grupo de oxitocina (48%) que en el grupo de misoprostol (52%), al hacer el análisis numéricamente la diferencia no es significativa (24 vs. 26, respectivamente; p>0,05;NS). Adicionalmente, en el grupo de mujeres que recibieron oxitocina se presentaron menos casos de preeclampsia/ eclampsia (n=11) que en el grupo de misoprostol (n=17) sin embargo esta diferencia nuevamente no fue significativa (p>0,05; NS).

La distribución de la duración del tiempo quirúrgico acorde a las escalas: menor a 45, de 45 a 59 y mayor a 59 minutos, se presenta en el gráfico 10. Tal como se puede observar no hay diferencia evidente entre la pacientes que recibieron oxitocina y las que recibieron misoprostol. Sin embargo, existió una tendencia a la menor duración del procedimiento (menor a 45 min y entre 45 y 59 min) que favorece ligeramente al grupo de oxitocina, no obstante esta tendencia se invierte en la escala de duración mayor a los 59 min ($p < 0,05$; NS).

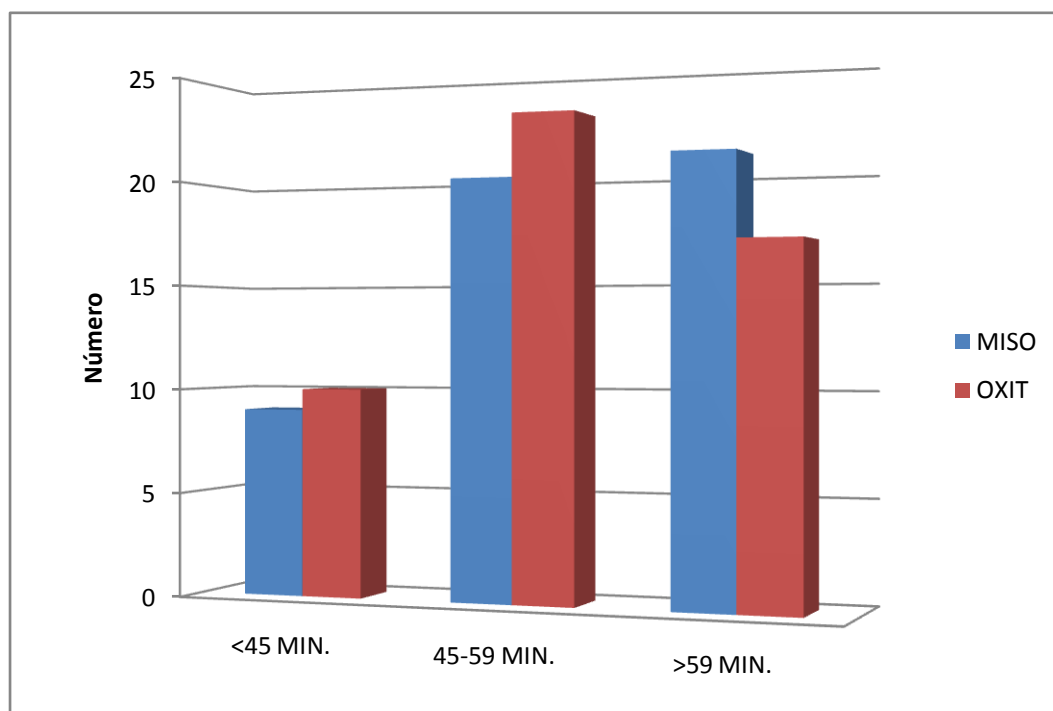


Gráfico 10. Distribución de la duración de las cesáreas por grupo de tratamiento

FUENTE: Resultados del estudio “Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012”.

ELABORACIÓN: Gavilanes S., Morales M., Velasco S. Egresados del Postgrado de Ginecología de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

La media de sangrado total real en el grupo de misoprostol fue de 837 +/- 287 mL (IC95%), el cual fue ligeramente mayor que la media en el grupo de oxitocina de 829 +/- 417 mL, sin embargo esta diferencia no fue

estadísticamente significativa ($p=0,897$; $gl:49$; $t:0,130$; NS) (Gráficos 11 y 12).

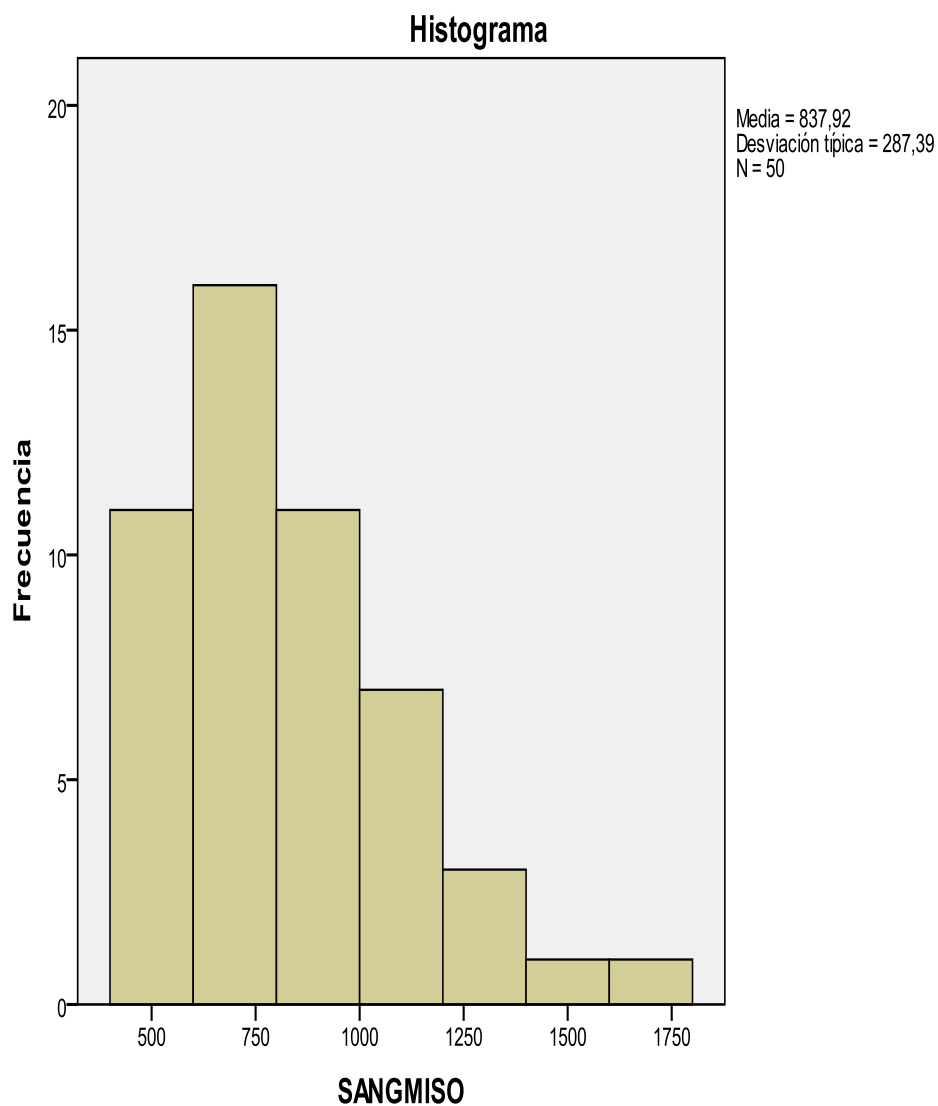


Gráfico 11. Histograma de distribución de la cantidad de sangrado total en el grupo de Misoprostol

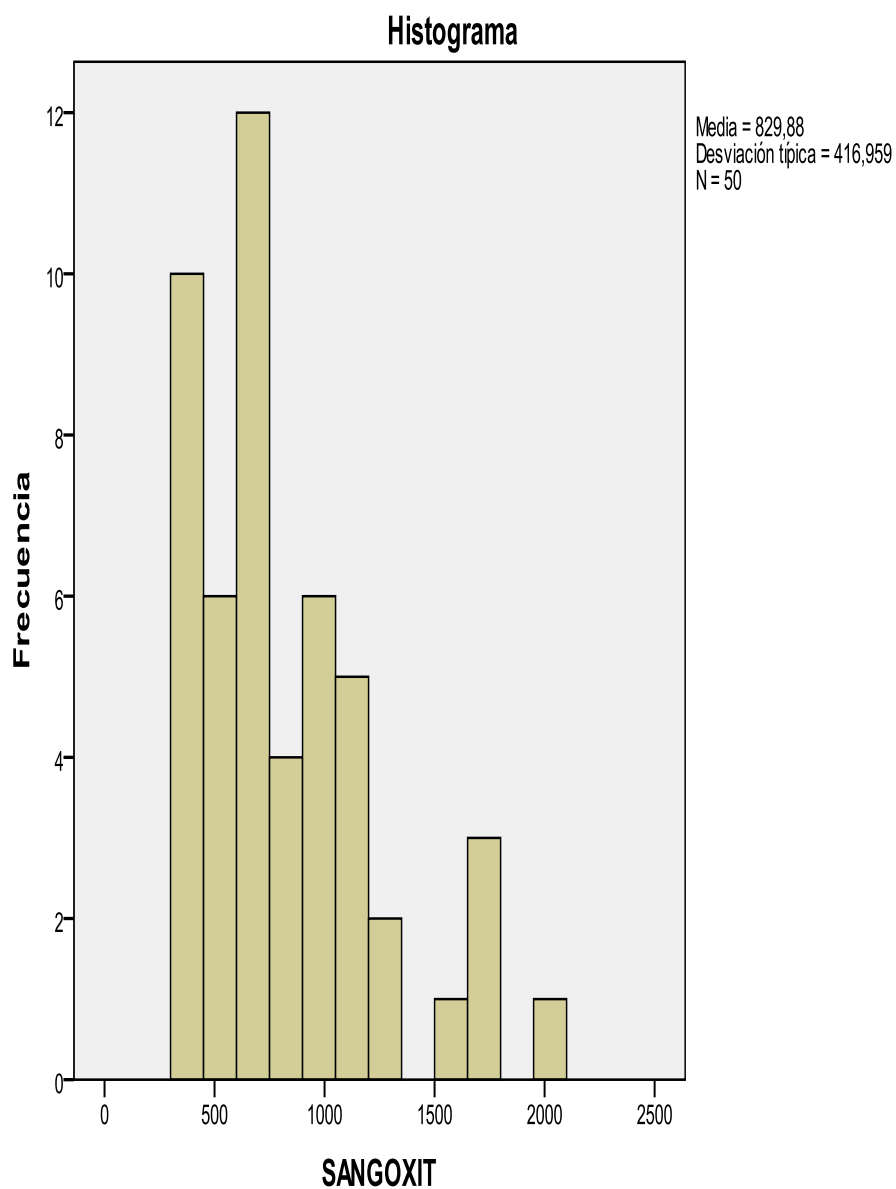


Gráfico 12. "Histograma de distribución de la cantidad de sangrado total en el grupo de oxitocina

FUENTE: Resultados del estudio "Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012".

ELABORACIÓN: Gavilanes S., Morales M., Velasco S. Egresados del Postgrado de Ginecología de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

La distribución del volumen de sangrado real según la clasificación de hemorragia leve, moderada y severa, se presenta en el gráfico 13.

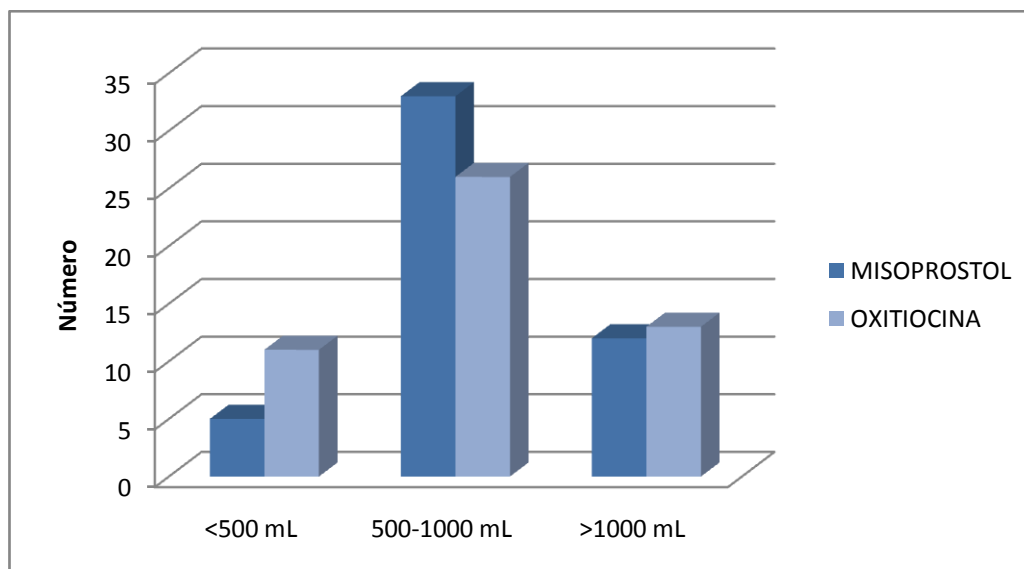


Gráfico 13. Distribución del volumen de sangrado total por grupo de tratamiento

FUENTE: Resultados del estudio “Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012”.

ELABORACIÓN: Gavilanes S., Morales M., Velasco S. Egresados del Postgrado de Ginecología de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

Interesantemente, se encontró que aun cuando el número de mujeres con hemorragia severa es ligeramente mayor en el grupo de oxitocina, dicha diferencia no fue significativa ($p > 0,05$; NS). Al analizar si el uso previo de inducto-conducción influyó en la cantidad de sangrado en ambos grupos, se observó que si bien hay una tendencia a menores sangrados en las pacientes que no la recibieron (IC95%; 982 \pm 485 vs 828 \pm 398cc), esta diferencia no fue significativa ($p = 0,349$; gl:17; $t: 0,963$; NS). De la misma manera no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de sangrado relacionadas al tiempo quirúrgico ($p = 0,066$; gl:18; $t: -1,957$; NS), el tiempo en labor de parto ($p = 0,769$; gl:24; $t: -0,297$; NS) y la condición de preeclampsia ($p = 0,478$; gl:27; $t: 0,719$; NS) en ambos grupos de estudio ($p > 0,05$; NS). Con relación al uso de uterotónico adicional para el control adecuado del sangrado, fue necesario en el 24% ($n = 12$) de las cesáreas del grupo de oxitocina y en el 20% ($n = 10$) del grupo de

misoprostol ($p>0,05$;NS). Finalmente, en el cuadro VIII se presenta se presenta la distribución de los efectos adversos capturados en el estudio por grupo de tratamiento, y en la cual se evidencia una significativa mayor frecuencia de escalofrío en el grupo que recibió misoprostol en comparación al que recibió oxitocina. Adicionalmente y aun cuando la nausea fue más frecuente en el grupo de oxitocina, no alcanzo significancia estadística.

CUADRO 8. DISTRIBUCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS CAPTURADOS EN EL ESTUDIO POR GRUPO DE TRATAMIENTO.

		Grupos de tratamiento		p
		OXITOCINA	MISOPROSTOL	
Escalofrío	n	1	33	<0,0001
	%	2	66	
Nausea	n	7	2	>0,05NS
	%	14	4	
Vómito	n	2	1	>0,05NS
	%	4	2	
Cefalea	n	1	0	>0,05NS
	%	2	0	
Otra	n	1*	0	>0,05NS
	%	2	0	

FUENTE: Resultados del estudio "Comparación de la eficacia entre misoprostol y oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora de Quito 2011 - 2012".

ELABORACIÓN: Gavilanes S., Morales M., Velasco S., Egresados del Postgrado de Ginecología de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

NS: No significativo

*El único adverso catalogado en otros, y que se dio en el grupo de oxitocina fue la hipotensión.

CAPITULO XII

DISCUSIÓN

El estudiar la efectividad de diversos fármacos para la prevención de la hemorragia durante la operación cesárea es de interés para los profesionales de la salud, ya que en países en vías de desarrollo como el nuestro, el sangrado obstétrico sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad maternas. Los estudios de prevención de hemorragia postparto proporcionan cierta evidencia de que el uso de agentes uterotónicos inyectables, tales como la oxitocina, tienden a ser más eficaces que el misoprostol administrado por vía oral durante el manejo activo del tercer periodo del parto. Sin embargo, en un ensayo multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud que incluyó a más de 18.500 participantes, el riesgo de HPP fue del 4% para las pacientes que recibieron misoprostol versus 3% para las que recibieron oxitocina (Lapaire 2003), porcentajes que son similares y que crean incertidumbre sobre qué fármaco debería ser utilizado, según las necesidades y la disponibilidad de los mismos.

La propuesta de usar el misoprostol como alternativa a la oxitocina, se basa en que estimula una fuerte contracción uterina en forma rápida, además, tiene un excelente perfil de seguridad, es estable en climas cálidos y es de bajo costo (Faúndes 2007). Múltiples investigaciones han reportado sobre el uso de misoprostol para la prevención y tratamiento de la hemorragia después del parto vaginal, sin embargo hay muy pocos estudios que investigan el uso de misoprostol en el parto por cesárea (Hamm 2005).

El promedio de sangrado en las pacientes que acudieron al HGOIA de Quito fue ligeramente inferior en el grupo de oxitocina (837 +/- 287 ml vs 829 +/- 417 ml), sin embargo la diferencia entre los dos grupos no tuvo significancia estadística ($p=0,897$). Esto contrasta de cierta manera con los resultados publicados en el ensayo de Vimala y colaboradores quienes al comparar los mismos fármacos con similares formas de administración, encontraron que el promedio de pérdida sanguínea fue menor en el grupo misoprostol (819+/-236 mL) que en el de oxitocina (974+/- 285 mL), pero en este caso el resultado si tuvo significancia estadística. (Vimala 2005). La diferencia entre estos resultados podría deberse a la forma de administración de los uterotónicos y a las características demográficas ya que en el estudio de Vimala se excluyeron pacientes con mas de 12 horas de labor y las que tenían mas de una cesárea previa, que en cambio si fueron incluidas en el presente estudio. Hay una tendencia ha producir menos casos de sangrados severos en las pacientes que recibieron misoprostol (26 vs 24%) pero esta diferencia no es significativa, datos similares a los de Vimala y colaboradores quienes al realizar el análisis por categorías de sangrado (leve, moderado y severo) no encontraron significancia estadística (Vimala 2005). De la misma forma Gülmezoglu al comparar misoprostol oral o sublingual con placebo, demostró que el misoprostol fue más eficaz en la reducción de la hemorragia postparto severa (Gülmezoglu 2007). Estos resultados nos hacen pensar que el misoprostol podría ser una opción en pacientes con riesgo de sangrados severos y en aquellas en las que se requiere evitar

pérdidas sanguíneas excesivas, como en las que tienen antecedente de anemia crónica severa.

El 24% de las mujeres asignadas al grupo de oxitocina y el 20% de las de misoprostol requirieron de uterotónico adicional (oxitocina 10UI). Aunque se observa una tendencia a disminuir el riesgo de desarrollar hipotonía o atonía uterina en el grupo de misoprostol, por el menor requerimiento de uterotónico extra, la diferencia encontrada no alcanzó significancia estadística, al contrario de lo encontrado por Eftekhari y colaboradores, estudio en el que la necesidad de oxitocina adicional fue mayor en el grupo de oxitocina comparado con el de misoprostol (32 vs 14%) pero con significancia que alcanzó un valor de $p=0.032$ (Eftekhari 2009). De la misma manera Hamm encontró que menos pacientes en el grupo de misoprostol requirieron uterotónico adicional al compararlo con oxitocina intravenosa, por lo tanto se puede confirmar que el misoprostol produce una contracción mas fuerte y sostenida en el tiempo que la oxitocina, tal y como lo reporta la literatura. (Hamm 2004).

No existen diferencias significativas en los promedios de sangrado transquirúrgico al analizar los diferentes factores que pueden afectar la contractilidad uterina durante la administración del misoprostol o de la oxitocina, tal y como se planteo en este estudio y que fue uno de los aspectos que no fue analizado en investigaciones similares. Sin embargo se observó un promedio mayor de sangrado en el grupo de pacientes que recibieron inducto-conduccion previo a la cesárea (982 vs 801 mL) y de la

misma manera en las que tuvieron tiempos quirúrgicos mayores (934 mL en grupo mayor a 60 minutos vs 715 mL en grupo de 0 a 44 minutos).

Estudios como el de Fekih, Hamm, Vimala, Quiroga y otros valoraron la caída del hematocrito y hemoglobina comparando los valores pre y postcesárea, encontrando en todos los estudios que el misoprostol produce una menor reducción de la hemoglobina y hematocrito comparado con las pacientes que reciben oxitocina. Este análisis no fue incluido en este estudio, por lo que no se pueden inferir resultados en este acápite, sin embargo es importante ya que nuevamente refleja que el misoprostol puede tener utilidad en pacientes donde se desea evitar al máximo pérdidas grandes de sangre durante y después de la cesárea. (Fekih 2009, Hamm 2004, Vimala 2005, Quiroga 2009).

El escalofrío se presenta con mayor frecuencia en las pacientes que recibieron misoprostol (66%), siendo el único efecto relevante, ya que otros efectos evaluados como náusea, vómito y cefalea se evidenciaron en pocos casos de los dos grupos estudiados. Este se puede considerar como un efecto adverso de poca relevancia clínica debido a que fue transitorio y no necesitó de intervenciones adicionales para su remisión. En varios estudios una incidencia del 19% de escalofrío se reporta con el uso de 400 microgramos de misoprostol oral. El riesgo relativo de escalofrío con 400 microgramos de misoprostol es de 1,54 (IC del 95% 0,96- 2,44) en comparación con 10 unidades de oxitocina intramuscular (Lumbiganon 1999). Este efecto es probable que esté relacionado con la

dosis de misoprostol oral y que sea específica a su utilización en la tercera etapa del parto o cesárea. En algunos reportes se sugiere que la anestesia epidural modifica la incidencia de escalofrío, sin embargo este parámetro no fue analizado en este estudio. Eftekhari y colaboradores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos (Eftekhari 2009), por otro lado Vimala y Fekih reportaron que el escalofrío y la fiebre fueron los efectos adversos mas importantes producidos con el misoprostol, pero de la misma manera los mismos fueron pasajeros y autolimitados. (Vimala 2005, Fekhi 2009).

CAPITULO XIII

CONCLUSIONES

Al comparar la eficacia del misoprostol sublingual y la oxitocina en infusión intravenosa para la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más en el HGOIA de Quito, no se encontró una diferencia significativa en el promedio de pérdida sanguínea en los dos grupos.

En el grupo de misoprostol hay una tendencia no estadísticamente significativa a producir menos hemorragias severas.

Con el uso de misoprostol hay una tendencia a disminuir el riesgo de hipotonía uterina, traducido por la reducción del requerimiento de uterotónico adicional.

El antecedente de inducto-conducción, el tiempo en labor de parto, el tiempo quirúrgico y la condición de preeclampsia, no influyen en la reducción de la pérdida sanguínea de las pacientes sometidas a cesárea, pero hay una tendencia a menores sangrados en las pacientes que no reciben inducto-conducción previa y en las que el tiempo quirúrgico es menor.

La única diferencia encontrada entre los dos grupos, fue que las pacientes que recibieron misoprostol tienen una gran incidencia de escalofríos, sin embargo es un efecto transitorio que no requiere ningún tratamiento para

su remisión. Por otro lado, la náusea se presenta con más frecuencia en el grupo de oxitocina, sin llegar a ser estadísticamente significativa.

De acuerdo a los resultados del estudio, el misoprostol tiene una adecuada relación costo-beneficio al ser comparado con la oxitocina, ya que es más económico, los costos de conservación del misoprostol son menores que los de la oxitocina y el perfil de efectos adversos es similar, con excepción del escalofrío.

CAPITULO XIV

RECOMENDACIONES

El misoprostol 400 ug sublingual es una alternativa a la oxitocina 10 UI en infusión intravenosa para prevenir la hemorragia en pacientes sometidas a cesárea con 34 semanas o más de embarazo, al ser seguro y efectivo.

El estudio nos permite dar un uso nuevo al misoprostol con una efectividad similar a la oxitocina para la prevención de hemorragia en pacientes sometidas a cesárea, con ventajas adicionales del misoprostol incluyendo la facilidad de administración a nivel sublingual que evita la ingesta oral, no interfiere con el campo quirúrgico y mantiene una concentración continua en el plasma de un potente uterotónico. Esto es especialmente útil en pacientes que tienen riesgo de sangrado y en los que esta contraindicado otros agentes uterotónicos como en pacientes con preeclampsia, enfermedad cardíaca o trabajo de parto prolongado.

Este estudio proporciona información preliminar de la utilidad del misoprostol en cesárea y debería ser estudiado en poblaciones y grandes grupos de pacientes con el fin de evaluar el verdadero rol en la prevención de la hemorragia postparto y sus secuelas.

REFERENCIAS

- Acharya G, Al-Sammarai M, Patel N, Al-Habib A, Kiserud T. A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during cesarean section. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2001; 80(3):245-50 DOI: 10.1034/j.1600-0412.2001.080003245.x.
- Afolabi BB, Lesi FEA, Merah NA. Anestesia regional versus general para la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD004350.
- Ahued J, coordinador. Programa de Actualización Continua para el Ginecoobstetra PAC GO-1, Parto y Cesárea; Libro 3 Obstetricia. Primera Edición. México: Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia; 1998.
- Allen R, O'Brien B. Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. *Rev Obstet Gynecol*. 2009; 2(3):159-68 DOI: 10.3909/riog0055.
- Almagro D. La hemostasia en el embarazo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2000; 16(2):90-8.
- Anderson ER, Gates S. Técnicas y materiales para el cierre de la pared abdominal en la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

(Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD004663.

- Anderson J, Etches D. Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage. American Family Physician. 2007 March; 75 (6): 875-82.
- Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ. Métodos para el alumbramiento de la placenta durante la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD004737.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59ª Asamblea General. Seúl, Corea: 2008 [citado octubre 2008]. Disponible en : http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
- Aronsson A, Fiala C, Stephansson O, Granath F, Watzer B, Schweer H, et al. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. Human Reproduction. 2007; 22 (7): 1912–18. DOI:10.1093/humrep/dem098.

- Bajo Arenas JM, Melchor J, Mercé LT. Fundamentos de Obstetricia. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2007.
- Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Cierre versus no cierre del peritoneo en la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD000163.
- Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The Epidemiology of Postpartum Hemorrhage in a Large, Nationwide Sample of Deliveries. *Anesth Analg.* 2010; (110):1368–73. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d74898.
- Benítez Guerra G. Cesárea electiva. Efecto de la oxitocina endovenosa en la pérdida hemática transoperatoria. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2005 junio; 65 (2). ISSN: 0048-7732
- Cabrera S. Hemorragia Posparto. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2010;(56):23-31.
- Canchila C, Laguna H, Paternina A, Arango A, De la barrera A. Prevención de la hemorragia postparto [monografía en Internet]. Colombia: Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina Departamento de Ginecología & Obstetricia; 2009 [citado noviembre 2009]. Disponible en:

<http://www.monografias.com/trabajos-pdf3/prevencion-hemorragia-postparto/prevencion-hemorragia-postparto.pdf>

- Carroli G, Cuesta C, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Dec;22(6):999-1012. Epub 2008 Sep 25.
- Chaudhuri P, Banerjee G, Mandal A. Rectally Administered Misoprostol versus Intravenous Oxytocin Infusion During Cesarean Delivery to Reduce Intraoperative and Postoperative Blood Loss. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 109(1):25–29. DOI: 10.1097/01.aoa.0000397137.47901.34
- Choksuchat C. Clinical Use of Misoprostol in Nonpregnant Women [Review Article]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2010 July/August; 17 (4): 449-55. doi:10.1016/j.jmig.2010.03.015.
- Combs A, Murphy E, Laros R. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 1991; 77 (1):77-82.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Obstetricia de Williams. Vigésimosegunda Edición.* México: McGraw-Hill; 2006.
- den Hertog CEC, de Groot ANJA, van Dongen PWJ. History and use of oxytocics. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; (94): 8-12.
- Devine P. *Obstétrica Hemorrágica.* *Semin Perinatol.* 2009 Apr; 33 (2):76-81.

- Devost D, Carrier M, Zingg H. Oxytocin-Induced Activation of Eukaryotic Elongation Factor 2 in Myometrial Cells Is Mediated by Protein Kinase C. *Endocrinology*. 2008; 149(1):131-38. DOI: 10.1210/en.2007-0548.
- Dyer RA, van Dyk D, Dresner A. The use of uterotonic drugs during caesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2010; (19): 313–9. DOI:10.1016/j.ijoa.2010.04.011.
- Eftekhari N, Doroodian M, Lashkarizadeh R. The effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in reducing bleeding after caesarean section. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009 October; 29(7): 633–636. DOI: 10.1080/01443610903061744.
- Elati A, Weeks A. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG* 2009;116 (Suppl. 1):61–69. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02329.x
- Elbourne DR, Prendiville WJ, Carroli G, Wood J, McDonald S. Uso profiláctico de la ocitocina en el alumbramiento (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD001808.
- Enkin MW, Wilkinson CS. Sutura de capa única versus doble para el cierre de la incisión uterina en la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.

Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD000192.

- Faúndes A, coordinador. Uso de misoprostol en Obstetricia y Ginecología; Segunda Edición. República Dominicana: Federación Latinoamericana de Sociedades Obstétricas y Ginecológicas FLASOG; 2007.
- Fekih M, Jnifene A, Fathallah K, Ben L, Memmi A, Bouguizene S, et al. Intérêt du misoprostol dans la prévention de l'hémorragie du post-partum immédiat en cas de césarienne: essai prospectif randomisé. *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*. 2009;(38): 588-93. DOI : 10.1016/j.jgyn.2009.09.006.
- Fiala C, Weeks A. Misoprostol Dosage [Guidelines for Obstetrics and Gynaecology]. Uganda; 2005 [citado octubre 2005]. Disponible en: <http://www.misoprostol.org>
- Goldberg L, Greenberg M, Darney P. Misoprostol and Pregnancy. *N Engl J Med*. 2001 January; 344 (1): 38-47.
- Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandinas para la prevención de la hemorragia posparto. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000494. DOI: 10.1002/14651858.CD000494.pub3.
- Hamm J, Russell Z, Botha T, Carlan S, Richichi K. Buccal misoprostol to prevent hemorrhage a cesarean delivery: A

- randomized study. American Journal of Obstetrics and Gynecology.2005; (192): 1404–6. DOI:10.1016/j.ajog.2004.12.033.
- Hill C, Pickinpaugh J. Cambios fisiológicos durante el embarazo. Surg Clin N Am. 2008; (88): 391–401.
 - Hogberg U. The decline in maternal mortality in Sweden: the role of community midwifery. Am J Publ Health. 2004; 94(8):1312 –9.
 - Horey D, Weaver J, Russell H. Información para las mujeres embarazadas con relación al nacimiento por cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD003858.
 - Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora HGOIA. Estadísticas [base de datos en Internet]. Quito - Ecuador: HGOIA; 2010, [2008-2012]. Disponible en: http://www.hgoia.med.ec/index.php?Itemid=251&option=com_weblinks.
 - Hoveyda F, MacKenzie IZ. Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2001; (108): 927-30. PII: S0306-5456(01)00230-3.
 - Jacobs-Jokhan D, Hofmeyr GJ. Reparación extraabdominal versus intraabdominal de la incisión uterina en la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008

Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD000085.

- Jonsson M, Hanson U, Lidell C, Nordén-Lindeberg S. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. BJOG 2010; (117):76–83. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02356.x.
- Karlsson H, Pérez C. Hemorragia postparto. An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 Suppl 1: 159-167.
- Kolas T, Oian P, Egil F. Risks for peroperative excessive blood loss in cesarean delivery. Acta Obstetricia et Gynecologica. 2010; (89): 658–63. DOI: 10.3109/00016341003605727.
- Lagos R, Espinoza R, Orellana J. Valoración ultrasonográfica simplificada del líquido amniótico y su asociación con el crecimiento fetal. Rev Chil Ultrasonog. 2008; 11 (2): 46-52.
- Lapaire O, Schneider MC, Stotz M, Surbek DV, Holzgreve W, Hoesli IM. Oral misoprostol vs. intravenous oxytocin in reducing blood loss after emergency cesarean delivery. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2006; (95): 2-7. DOI:10.1016/j.ijgo.2006.05.031.
- Leduc D, Senikas V, Lalonde A. Active management of the third stage of labour: Prevention and treatment of postpartum

- hemorrhage. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010; (108): 258–67. DOI:10.1016/j.ijgo.2009.11.002.
- Lefkou E, Hunt B. Haematological Management of Obstetric Haemorrhage. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2008; 18 (10): 265-71 DOI: org/10.1016/j.ogrm.2008.08.006
 - Lumbiganon P, Hofmeyr H, Gulmezoglu AM, Pinol A, Villar J. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:304–8.
 - Magann E, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lanneau G, Morrison J. Postpartum Hemorrhage After Cesarean Delivery: An Analysis of Risk Factors. *Southern Medical Journal* 2005 July; 98 (7): 681-85. DOI: 0038-4348/05/9807-0681.
 - Malvino E. Mortalidad Materna debido a Hemorragias Obstétricas. *Obstetricia Crítica*. Buenos Aires Argentina; 2009 [citado 2009]. Disponible en: www.obstetriciacritica.com.ar/doc/RECOPILA_hemorragias.pdf
 - Mangesi L, Hofmeyr GJ. Administración oral temprana de líquidos y alimentos versus tardía después de la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD003516.

- Martinez M, coordinador. Protocolo para tratamiento y prevención de las hemorragias obstétricas graves [monografía en Internet]. Argentina: Grupo Médico Buenos Aires; 2010 [citado 2010]. Disponible en: <http://www.obstetriciacritica.com.ar/doc/difusionprotocolo.pdf>
- Mathai M, Hofmeyr GJ. Incisiones quirúrgicas abdominales para la cesárea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD004453.
- Ministerio de Salud Pública. Norma y Protocolo Materno. Ecuador: MSP, CONASA; 2008.
- Morgan Ortiz F, Cruz M, González A, Quevedo E, Tzirahuen J, Báez J, et al. Misoprostol y Oxitocina para prevención de la Hemorragia Posparto. Bol Med. 2004 mayo - junio; 2 (1): 3-8
- Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD003249. DOI: 10.1002/14651858.CD003249.pub2.
- Naef RW, Chauhan SP, Chevalier SP, Roberts WE, Meydrech EF, Morrison JC. Prediction of Hemorrhage at Cesarean Delivery. Obstet and Gynecol. 1994; (83): 923-6.

- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth [Clinical Guideline]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007 [citado septiembre 2007]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PCNICEGuidance.pdf>
- Olza Fernández I, Marín M, López F, Malalana A. Oxitocina y autismo: una hipótesis para investigar. ¿La alteración de la producción de oxitocina endógena en torno al parto puede estar involucrada en la etiología del autismo?. Rev Psiquiatr Salud Ment.2011; 04 (1) :38-41.
- Oyelese Y, Ananth C. Postpartum Hemorrhage: Epidemiology, Risk Factors, and Causes. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2010; 53 (1): 147–56.
- Pfizer [sede Web]. Estados Unidos: Pfizer Inc [citado September 2009; Copyright 2002-2012]. Disponible en: http://www.pfizer.com/products/rx/rx_product_cytotec.jsp
- Pfizer [sede Web]. Quito-Ecuador: Pfizer, CIA. LTDA [citado 2005]. Disponible en: <http://www.plmfarmacias.com/ecuador/DEF/PLM/productos/25702.htm>
- Pinder AJ, Dresner M, Calow C, Shorten GD, O' Riordan J, Johnson R. Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2002 July; 11 (3): 156-59. DOI:10.1054/ijoa.2002.0970

- Postpartum hemorrhage. ACOG Practice Bulletin No. 76. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2006;108 (4):1039–47.
- Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD000007. DOI: 10.1002/14651858.CD000007.
- Quiroga R, Cantú R, Tello H, Puente M, Montemayor R, Martínez A. Misoprostol intrauterino para la prevención de la hemorragia postcesarea. *Ginecol Obstet Mex.* 2009; 77(10):469-74. ISSN-0300-9041.
- Read JS, Newell ML. Eficacia y seguridad del parto por cesárea para la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH-1 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD005479.
- Rodríguez J, Vicioso A, Sánchez R. Prostaglandinas [Revisión Bibliográfica]. República Dominicana: Asociación Médica Dominicana, 1981; [citado 1981]. Disponible en: <http://www.bvs.org.do/revistas/rmd/1981/41/01/RMD-1981-41-01-021-025.pdf>

- Rojas Wahl R. G-protein coupled receptors & autism – Reflections on a double edged sword at the example of the oxytocin receptor system. Indian J Med Res. 2007 July: 13-21.
- Samaniego E. Fundamentos de Farmacología Médica. Quinta Edición. Quito-Ecuador: Editorial de la Universidad Central; 1999.
- Schuurmans N, MacKinnon C, Lane C, Etches D. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage [Clinical Practice Guidelines]. Journal SOGC; 2000: N°88 [citado april 2000]. Disponible en: <http://www.sogc.org/guidelines/public/88E-CPG-April2000.pdf>
- Sheehan S, Montgomery A, Carey M, McAuliffe F, Gleeson R. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, Randomised Ttrial. BMJ. 2011; (343): d4661. DOI: [10.1136/bmj.d4661](https://doi.org/10.1136/bmj.d4661)
- Sixto Bustelo GG, Cruz Hernández J. Trastornos de la hemostasia durante la gestación. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.2010; 36(3)440-461. ISSN 0138-600X.
- Sosa C, Althabe F, Belizán J. Factores de riesgo de hemorragia post-parto en partos vaginales en una población de América Latina. Obstet Gynecol. 2009; (113): 1313-9.
- Svanström MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Näslund U, Balfors E. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and

- methylergometrine during Caesarean section. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 100 (5): 683–9. DOI:10.1093/bja/aen071.
- Tang O, Schweer H, Lee S, Chung P. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Human Reproduction*. 2009; 24 (8):1862–69. DOI:10.1093/humrep/dep108.
 - Tanner J, Swarbrook S, Stuart J. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. Issue 1. Art. N°.:CD004288. DOI: 10.1002/14651858.CD004288.pub2.
 - Viero C, Shibuya I, Kitamura N, Verkhatsky A, Fujihara H, Katoh A, et al. Oxytocin: Crossing the Bridge between Basic Science and Pharmacotherapy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2010: 138-56. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00185.x.
 - Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at cesarean section. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006; (92): 106-10. DOI:10.1016/j.ijgo.2005.10.008.
 - Wikipedia [sede web]. Estados Unidos: Fundación Wikimedia Inc. [citado Abril 2012]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Coagulaci%C3%B3n>
 - World Health Organization. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta [Clinical Guideline]. Francia: World Health Organization; 2009 [citado 2009]. Disponible

en:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514_eng.pdf

ANEXOS

ANEXO: A

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

TÍTULO DEL PROTOCOLO: “COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ENTRE MISOPROSTOL Y OXITOCINA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA DURANTE LA REALIZACIÓN DE CESÁREA EN GESTANTES DE 34 SEMANAS O MÁS EN EL HOSPITAL GINECO-OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA DE QUITO. 2011 - 2012”.

Investigador principal:

Dr. Patricio Gavilanes S. Telf: 095759979; email: kaviedesp@hotmail.com

Dra. María Morales Telf: 084849237; email: mafer_moca@yahoo.es

Dr. Steward Velasco Telf: 091936987; email: tiwy_vj@hotmail.com

Sede donde se realizará el estudio: Centro Quirúrgico del Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Este estudio pretende aportar científicamente en la determinación de cuál es el fármaco más adecuado en reducir la pérdida sanguínea y por lo tanto, en prevenir la hemorragia durante la realización de la operación cesárea.

El presente estudio se llevara a cabo con la colaboración de la Maternidad Isidro Ayora de la ciudad de Quito y sus autoridades en conjunto con los investigadores los cuales constituyen el recurso humano para la elaboración de esta tesis.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

Objetivo general:

- Comparar la eficacia del misoprostol y la oxitocina en la prevención de hemorragia durante la realización de cesárea en gestantes de 34 semanas o más, en el HGOIA de Quito.

Objetivos específicos:

- Determinar cuál de los uterotónicos evaluados disminuye el riesgo de hipotonía uterina, valorado por la reducción del requerimiento de uterotónico adicional.
- Establecer los posibles efectos adversos inmediatos causados por el uso del misoprostol y la oxitocina.
- Comprobar si factores como el uso previo de inducto-conducción, el tiempo quirúrgico, el tiempo en labor de parto y la condición de preeclampsia alteran la efectividad del misoprostol y la oxitocina.

- Realizar un análisis costo-efectividad del uso de misoprostol versus oxitocina para la hemorragia transcesárea.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Con este estudio se podrá beneficiar en un futuro a las pacientes, ya que al buscar el mejor fármaco para controlar el sangrado durante la cesárea, que es la cirugía obstétrica mas frecuente, se busca reducir el riesgo de shock hemorrágico, histerectomía y muerte; y así mismo disminuir los riesgos asociados con las transfusiones sanguíneas.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio, se le asignará al azar para que reciba, luego de que nazca su niño, uno de los dos fármacos en comparación, con el fin de prevenir que haya una hemorragia durante la operación. Estos son fármacos que son usados rutinariamente para este propósito, sin embargo se controlará cualquier efecto adverso que pueda causar la administración de los mismos. Adicionalmente se cuantificará el sangrado total de la cirugía y se registrará en el informe de los investigadores.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Efectos adversos menores se pueden dar con ambos fármacos especialmente náusea, vómito, cefalea y escalofrío, sin embargo, si se presentan estos serán controlados inmediatamente. Adicionalmente puede ser que se necesite utilizar dosis adicionales del fármaco si no se controla adecuadamente la hemorragia, pero nunca se atentará contra su salud o su vida.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si tienen alguna pregunta o duda sobre este trabajo, por favor contáctenos, a cualquiera de los investigadores principales, cuyas direcciones se encuentran al inicio de este documento. O al profesor /miembro del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

Nombre y firma del Investigador

FECHA:

ANEXO: B

**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO SUPERIOR DE POSTGRADO
POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE

Se me ha explicado los propósitos de este estudio. Participo voluntariamente en este trabajo. Tuve la oportunidad para hacer preguntas. Si tengo preguntas después sobre el trabajo, puedo preguntar a uno de los investigadores apuntados arriba. Si tengo dudas sobre mis derechos como un participante en el trabajo, puedo llamar a Patricio Gavilanes Sáenz (teléfono 095759979).

SI _____

NO _____

- /

Nombre del participante

Firma

Fecha

cc. Archivo de los investigadores
Participante

ANEXO C

FORMULARIO DE INVESTIGACIÓN

Grupo de investigación: MISOPROSTOL ☐ OXITOCINA ☐

Nombre: _____

Fecha:

No Historia Clínica

Edad en años: **AGO: G:** **P:** **C:** **A:** **EE:**

Edad gestacional en semanas: **ILA**

Indicación de la cesárea:

Cesárea previa ☐

Desproporción cefalopélvica ☐

Presentación pélvica fetal ☐

Compromiso del bienestar fetal ☐

Presentación transversa ☐

Distocia del trabajo de parto ☐

Otra:

Dg. de preeclampsia leve (hipertensión y proteinuria): ☐ **Sí:** ☐

No:

Hidrorrea (RPM):

Sí: ☐

No: ☐

Recibió inducción y/o conducción previo a la cesárea: ☐ **Sí:** ☐

No:

Tiempo en labor de parto en horas:

Tipo de anestesia: Raquídea: ☐

Peridural: ☐

Necesidad de uterotónico adicional (hipotonía): ☐ **Sí:** ☐

No:

Necesidad de transfusión:

☐ **Sí:**

☐

No:

Incidentes:

Efectos adversos atribuidos a la medicación en estudio:

Escalofrío: ☐

Náusea: ☐

Vómito: ☐

Cefalea: ☐

Otro:

Tiempo operatorio en minutos:

Volumen en botella de succión (ml):

Húmedo

Seco

Peso (gramos):

Compresas:

Número:

Gasas:

Número:

Campos:

Número:

CURRICULUM VITAE

VÍCTOR PATRICIO GAVILANES SÁENZ

Nacido en Quito – Ecuador, el 29 de diciembre de 1982, hijo de Freddy Gavilanes y Carmen Sáenz. Cursó sus estudios primarios en la Escuela San Pedro Pascual y los secundarios en el Instituto Nacional Mejía, siendo el Abanderado del Pabellón Nacional de dicha institución. En el año 2000 ingresa a la carrera de medicina, periodo en el que ejerce como ayudante de las cátedras de Bioquímica y Patología, y en el 2007 se recibe como Médico en la Universidad Central del Ecuador.

Del 2008 al 2010, realiza un Diplomado Superior en Administración de Servicios de Salud, una Especialización en Administración y Organización de Hospitales y una Maestría en Gestión de Servicios Hospitalarios en la Universidad Autónoma de los Andes de la ciudad de Ambato.

En diciembre de 2009 gana el concurso de merecimientos y oposición del Ministerio de Salud Pública para realizar su especialización en Ginecología y Obstetricia en la Universidad Central del Ecuador, terminando el postgrado en el 2011, como mejor egresado de su promoción.

Durante su formación de postgrado realiza publicaciones como: “Síndrome de Limb Body Wall Complex, en Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia (2009); Nifedipina en el control de la hipertensión arterial grave en pacientes con preeclampsia, en Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia (2011); y Necrosis pituitaria por hemorragia postparto, en Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia (2011).

Su práctica médica laboral inicia con su programa de Externado voluntario en el Hospital Carlos Andrade Marín (2003-2006), posteriormente inicia su Internado en el mismo Hospital (2006-2007) y realiza su medicatura rural en el Subcentro de Salud de Huachi Chico - Tungurahua (2007-2008).

Actualmente ejerce su profesión como Ginecólogo egresado devengante de beca, en el Hospital Provincial Docente Ambato, de la Provincia de Tungurahua

DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA

VÍCTOR PATRICIO GAVILANES SÁENZ

E-mail: kaviedesp@hotmail.com

CURRICULUM VITAE

MARÍA FERNANDA MORALES CARRASCO

Nacida en Quito – Ecuador, el 27 de junio de 1983, hija de Luis Morales Gallegos y Leonila Carrasco Carrasco. Cursó sus estudios primarios en el Instituto Técnico Superior Consejo Provincial de Pichincha y los secundarios en el Colegio Experimental “24 de Mayo”, llevando un intachable rendimiento académico. A los 24 años se recibe como Médica en la Universidad Central del Ecuador.

En el 2008, realizó un diplomado en Gerencia Hospitalariay una Especialización en Administración de los Servicios Hospitalarios en la Universidad Autónoma de los Andes, en el 2009 ingresó al postgrado de Ginecología y Obstetricia en la Universidad Central del Ecuador.

Su práctica médica laboral inicia con su programa de Externado en el Hospital Carlos Andrade Marín (2004-2006), posteriormente inicia su Internado en el Hospital Dr. Enrique Garcés (2006-2007) y realiza su medicatura rural en el Subcentro de Salud Las Pampas – Cotopaxi (2008).

En diciembre de 2008 gana el concurso de merecimiento y oposición del Ministerio de Salud Pública para realizar la especialización de Ginecología y Obstetricia en la Universidad Central del Ecuador. Actualmente ejerce su profesión como Ginecóloga egresadaDevengante de beca en el Hospital Dr. Gustavo Domínguez Zambrano de la ciudad de Santo Domingo-Sto. Domingo de los Tsáchilas.

DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA

MARÍA FERNANDA MORALES CARRASCO

E-mail: mafer_moca@yahoo.es

CURRICULUM VITAE

STIWARD MAURICIO VELASCO JACOME

Nacido en Otavalo – Ecuador, el 23 de Noviembre de 1980, hijo de Byron Velasco Salazar e Hilda Jácome Ortiz. Curso sus estudios de primaria en la escuela Libertador Simón Bolívar y la secundaria en el Instituto Técnico Superior Otavalo sin complicaciones. A los 25 años se recibe como Doctor en Medicina y Cirugía en la Universidad Central del Ecuador.

En el 2006, realizo un diplomado en Medicina Familiar y Comunitaria y en el 2009 ingresó al postgrado de Ginecología y Obstetricia en la Universidad Central del Ecuador.

Su práctica laboral médica inicia a temprana edad realiza su medicatura rural en el Subcentro de Salud Caldera y la Fundación Ulises de la Cruz – Carchi (2005), para luego retornar a la ciudad de Quito en el 2006 donde ingresa como médico residente al Hospital San Vicente de Paul (Ibarra) hasta el 2008.

En diciembre del 2006 gana el concurso de merecimiento y oposición del Ministerio de salud Pública beca para realizar la especialización de Ginecología y Obstetricia. Como egresado inicia su labor devengando la beca en el Hospital José María Velasco Ibarra Provincia del Napo donde al momento se encuentra ejerciendo su profesión.

DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA

STIWARD MAURICIO VELASCO JACOME

E-mail: tiwy_vj27@hotmail.com